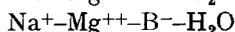
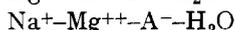
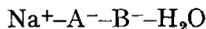


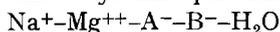
RÉSUMÉ

1. La solubilité des sels de sodium et de magnésium des acides amino-1-naphtalène-sulfonique-6 (acide de CLEVE 1,6; symbole HB) et amino-1-naphtalène-sulfonique-7 (acide de CLEVE 1,7; symbole HA) est déterminée à 0°, 25° et 50°.

2. Les diagrammes de solubilité des systèmes ternaires suivants sont établis à 0°, 25° et 50°:



3. L'étude de la solubilité dans le système quaternaire



a conduit à l'établissement des diagrammes de solubilité de ce système pour 0°, 25° et 50°.

4. Quelques exemples montrent l'utilité des diagrammes pour l'élaboration de procédés de séparation des acides de CLEVE 1,6 et 1,7.

Laboratoire de Chimie minérale
et analytique de l'Université
de Lausanne

189. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

34. Mitteilung¹⁾

Pyrazolo-pyrimidine V²⁾

Eine neue Synthese von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen mit coronar-erweiternden Eigenschaften

von P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER und M. WILHELM

(6. VI. 62)

Im Rahmen unserer Untersuchungen von Strukturanalogen der Purine³⁾ haben wir das Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-Ringsystem eingehend bearbeitet. Neuerdings sind wir bei der Kondensation von Nitrilen mit 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazolen auf eine variationsfähige Synthese von 6-C-substituierten Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen gestossen. Wir haben deshalb diese neue Synthese untersucht und die erhaltenen Reaktionsprodukte zur Sicherstellung ihrer Konstitution auch auf anderem Wege hergestellt.

Die Lage der funktionellen Gruppen in 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazolen lässt diese Verbindungen als Ausgangsstoffe für den Anbau von weiteren Ringen als geeignet erscheinen. In früheren Arbeiten wurden durch Kondensation mit Amidinen und Isocya-

¹⁾ 33. Mitteilung, s. J. DRUEY, Kd. MEIER & A. STAEHELIN, *Helv.* 45, 1485 (1962).

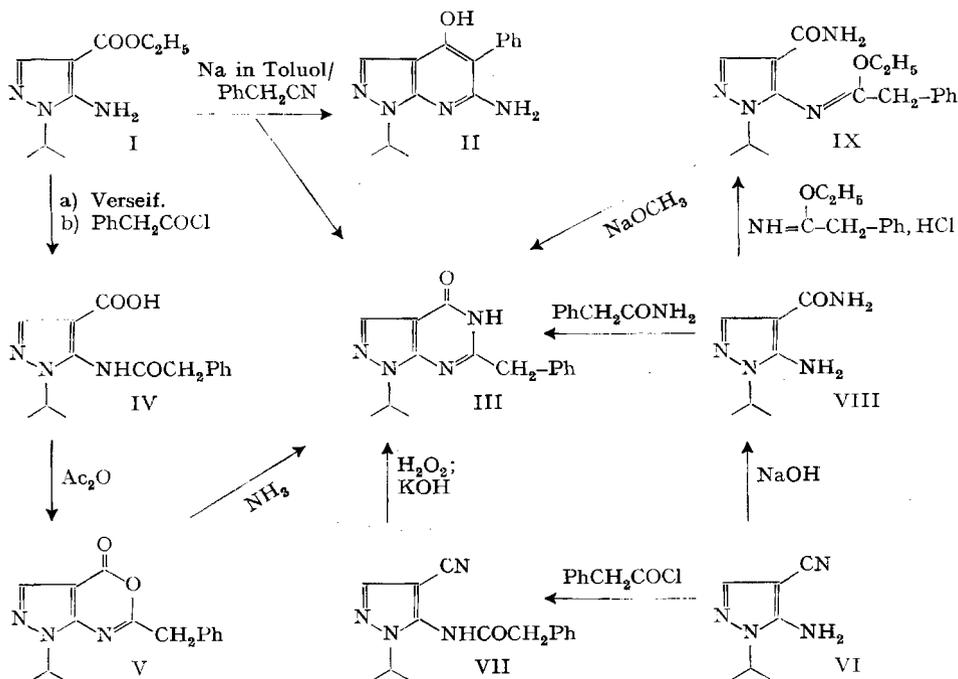
²⁾ Pyrazolo-pyrimidine IV, s. P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER, M. WILHELM & J. DRUEY, *Helv.* 42, 763 (1959).

³⁾ P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & M. WILHELM, *Angew. Chem.* 73, 15 (1961).

naten unter Ringschluss Pyrazolo-pyrimidine²⁾⁴⁾⁵⁾ erhalten. Wir versuchten nun, die Carbäthoxygruppe mit aktiven Methylengruppen umzusetzen, und verwendeten dazu Benzylcyanid.

Bei der Umsetzung von 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (I)⁶⁾ mit Benzylcyanid erhielten wir zwei Kondensationsprodukte: in kleiner Ausbeute das 1-Isopropyl-4-hydroxy-5-phenyl-6-amino-pyrazolo[3,4-b]pyridin (II) und als Hauptprodukt das 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (III). Die erwartete CLAISEN-Kondensation mit nachfolgendem Ringschluss trat also nur zum Teil ein; dafür fanden wir die eingangs erwähnte neue Synthese von Pyrazolo-pyrimidinen.

Formelschema



Die neue Synthese besteht in der Anlagerung der Nitrilgruppe an die Aminogruppe im Amino-carbäthoxy-pyrazol und anschließendem Ringschluss des intermediär gebildeten Amidins mit der Carbäthoxygruppe. Die Kondensation ist von den Temperaturbedingungen abhängig. Setzt man 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (I) mit Benzylcyanid in Toluol mit Natrium bei 90° um, so erhält man in ca. 65-proz. Ausbeute das Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin III und zu 5–10% das Pyrazolo[3,4-b]pyridin II. Steigert man die Reaktionstemperatur auf 130° und arbeitet in Xylol als Lösungsmittel, so steigt die Ausbeute an II auf ca. 20%, während das Pyrazolopyrimidin III in etwas geringerer Menge anfällt.

⁴⁾ P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER, M. WILHELM & J. DRUEY, *Helv.* 42, 349 (1959); P. SCHMIDT & J. DRUEY, *Helv.* 39, 986 (1956).

⁵⁾ P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & J. DRUEY, *Helv.* 41, 1052 (1958).

Als Konstitutionsbeweis und zur Prüfung weiterer Herstellungswege haben wir das Pyrazolopyrimidin III auch auf folgenden Wegen synthetisiert:

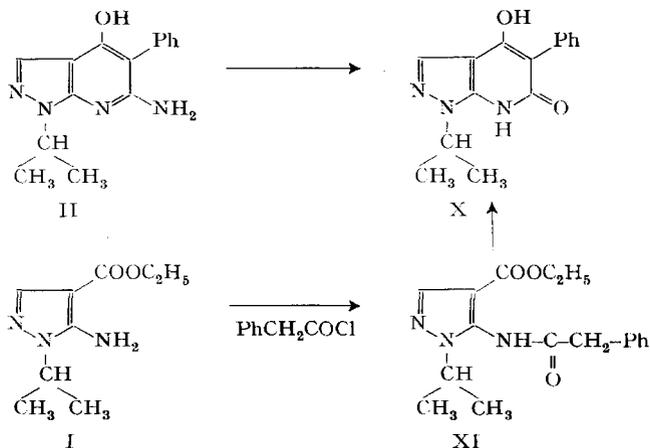
2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (I) wurde verseift und mit Phenyl-essigsäurechlorid zur 3-Phenylacetylamino-pyrazol-4-carbonsäure (IV) umgesetzt. Durch Kochen mit Acetanhydrid erhielt man das Oxazin V, das nach Behandeln mit Ammoniak in das Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin III übergeführt werden konnte.

Andere Synthesewege gingen von 2-Isopropyl-3-amino-4-cyano-pyrazol (VI)⁵ aus. Man kondensierte VI mit Phenylacetylchlorid zum 3-Phenylacetylamino-4-cyano-pyrazol (VII) und cyclisierte anschliessend mit alkalischem Wasserstoffsuperoxid zum gewünschten Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin III.

Auch die direkte Umsetzung von 2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-carbonsäureamid (VIII)⁶ mit Phenylacetamid führte zu III.

Die Kondensation des Amids VIII mit dem Iminoäther-hydrochlorid von Benzylcyanid ergab das 2-Isopropyl-3-(α -äthoxy- β -phenyl-äthylidenimino)-pyrazol-4-carbonsäureamid (IX), das durch Behandeln mit Natriummethylat zum Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin III ringgeschlossen werden konnte.

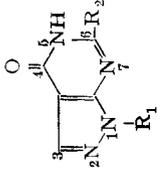
Die Konstitution des CLAISEN-Kondensationsproduktes als 1-Isopropyl-4-hydroxy-5-phenyl-6-amino-pyrazolo[3,4-b]pyridin (II) konnte wie folgt sichergestellt werden:



Das Pyrazolopyridin II liess sich in konz. Schwefelsäure diazotieren. Durch Aufspaltung der Diazoniumverbindung erhielten wir das entsprechende Hydroxy-oxo-Derivat X. Dieses konnten wir auch ausgehend von 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (I) erhalten, indem wir dieses zum 3-Phenylacetylamino-pyrazol XI umsetzten, das in Toluol mit Natrium zu X ringgeschlossen werden konnte.

Da bei unserer neuen Synthese von der Nitrilkomponente nur die Cyano- und nicht auch die Methylene-Gruppe beteiligt ist, lassen sich die verschiedensten aliphatischen und aromatischen Nitrile verwenden. Auch die Amino-carbäthoxy-pyrazole können beliebig substituiert sein. In nachstehender Tabelle ist eine Auswahl der hergestellten Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine zusammengestellt.

Interessant ist vor allem Verbindung XVII, die mit Benzonitril hergestellt wurde. Bei dieser Umsetzung konnte erwartungsgemäss nur ein Pyrazolo-pyrimidin entstehen,

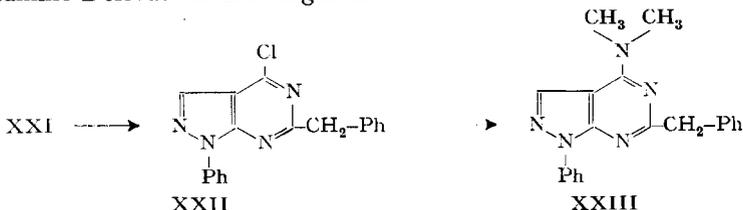


Auswahl von hergestellten 1,6-disubstituierten 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen

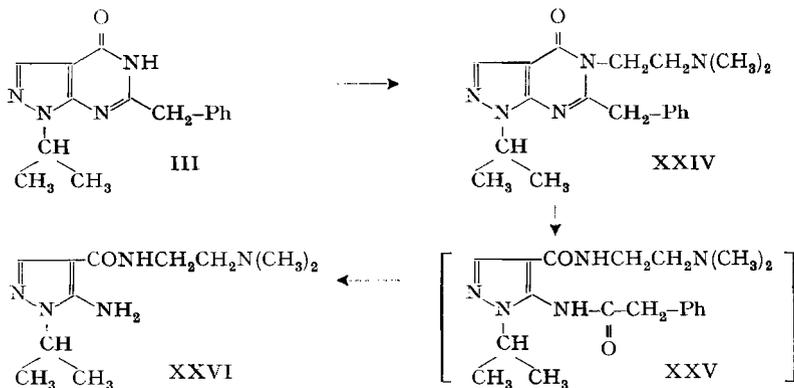
	R ₁	R ₂	Smp.	Summenformel	Ber. %			Gef. %				
					C	H	N	C	H	N	O	
XII	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	233-237°	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	64,98	5,03		64,79	4,99			
XIII	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl(<i>p</i>)	268-270°	C ₁₃ H ₁₁ N ₄ OCl	56,84	4,04		56,84	4,26			6,72
XIV	CH ₃		245-246°	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄	58,17	5,49	16,96	58,03	5,68			16,86
XV	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ -C ₆ H ₅	194-195°	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	62,21	5,22	20,73	62,51	5,14			20,48
XVI	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	180-182°	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O			27,17					27,49
XVII	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	256-258°	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	66,12	5,55	22,04	66,39	5,48			22,30
III	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	165-166°	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O	67,14	6,01	20,88	66,96	6,11			21,18
XVIII	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (<i>p</i>)	175-176°	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂			17,94					18,19
XIX		CH ₂ -C ₆ H ₅	189-190°	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	69,37	6,16		69,24	6,17			
XX		CH ₂ -C ₆ H ₅	207-208°	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O			18,17					18,29
XXI	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	263-265°	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	71,51	4,67	18,53	71,42	4,93			18,61

weil kein α -ständiges Wasserstoffatom für die Kondensation zum Pyridin-Ringschluss zur Verfügung steht.

Die neuen Pyrazolo-pyrimidine lassen sich in üblicher Weise alkylieren oder auch mit Phosphoroxchlorid chlorieren. Das Chloratom ist in diesen Verbindungen gegen Basen leicht austauschbar. So haben wir z. B. aus 1-Phenyl-4-oxo-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin XXI über das Chlorid XXII das entsprechende Dimethylamino-Derivat XXIII hergestellt.



Wir haben auch versucht, unsere 6-substituierten Pyrazolopyrimidine abzubauen. Behandelt man das 1-Isopropyl-4-oxo-5-dimethylaminoäthyl-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIV), das aus dem entsprechenden unsubstituierten Produkt III leicht zugänglich ist, mit Phosphorsäure, so entsteht das 2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-(β -dimethylaminoäthyl)-carbonsäureamid (XXVI). Man darf annehmen, dass zuerst unter Ringöffnung das Phenylacetyl-amino-pyrazol XXV entsteht, das dann unter den angewandten Reaktionsbedingungen verseift wird.



Zahlreiche dieser neuen Pyrazolo-pyrimidine sind auch vom biologischen Standpunkt aus interessant, da sie gute coronardilatatorische Eigenschaften aufweisen⁶⁾. Das 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (III) zeigt auch Kreislaufwirkungen am Menschen.

Experimenteller Teil⁷⁾

2-Isopropyl-3-phenylacetyl-amino-4-carboxy-pyrazol (IV): 19,7 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carboxy-pyrazol (I)⁵⁾ wurden in 250 ml 2N Natronlauge 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Kohle behandelt und filtriert. Man stellte das Filtrat

⁶⁾ Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden in unserer pharmakologischen Abteilung durchgeführt.

⁷⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

mit konz. Salzsäure auf pH = 3–4, wobei das 2-Isopropyl-3-amino-4-carboxy-pyrazol ausfiel. Ausbeute: 14,5 g; Smp. 151–152° (Zers.).

$C_7H_{11}O_2N_3$ Ber. O 18,91% Gef. O 19,01%

Zu einer Lösung von 84,5 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carboxy-pyrazol in 375 ml Dioxan und 40 ml Pyridin wurde unter Rühren bei einer Temp. von 10–15° tropfenweise eine Lösung von 77,3 g Phenylelessigsäurechlorid in 125 ml abs. Dioxan gegeben. Nach dem Zutropfen rührte man noch eine Std. bei 10° und dann noch 2 Std. bei Raumtemp. weiter. Zur Aufarbeitung gab man Wasser und verdünnte Salzsäure hinzu und extrahierte mit Äther. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Den Rückstand rieb man mit Wasser an und kristallisierte dann aus Aceton-Petroläther um. Man erhielt so 53 g 2-Isopropyl-3-phenylacetyl-amino-4-carboxy-pyrazol vom Smp. 159–161°. Eine nochmals zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz bei 162–163°.

$C_{15}H_{17}O_3N_3$ Ber. C 72,70 H 5,96 N 14,63% Gef. C 72,90 H 5,96 N 14,71%

1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]oxazin (V): 8,61 g 2-Isopropyl-3-phenylacetyl-amino-4-carboxy-pyrazol (IV) wurden mit 30 ml Acetanhydrid 3 Std. unter Rühren auf 100–110° erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung kristallisierte man den Rückstand aus Isopropyläther um. Smp. 100–101°; Ausbeute: 3,1 g.

$C_{15}H_{15}O_2N_3$ Ber. C 66,90 H 5,61 N 15,61% Gef. C 66,69 H 5,56 N 15,80%

2-Isopropyl-3-phenylacetyl-amino-4-cyano-pyrazol (VII): Zu 30 g 2-Isopropyl-3-amino-4-cyano-pyrazol (VI)⁵ in 180 ml abs. Dioxan und 16 ml Pyridin gab man tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 31 g Phenylelessigsäurechlorid in 50 ml Dioxan bei einer Temp. zwischen 10 und 15°. Nach dem Zutropfen rührte man noch eine Std. bei 10° und dann noch 2 Std. bei Raumtemp. Nach Zugabe von 70 ml Wasser und 140 ml 2 N Salzsäure setzte Kristallisation ein. Die Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 140–142°; Ausbeute: 21 g.

$C_{15}H_{16}ON_4$ Ber. C 67,14 H 6,01% Gef. C 67,27 H 6,22%

2-Isopropyl-3-(α -äthoxy- β -phenyl-äthylidenimino)-pyrazol-4-carbonsäureamid (IX): Zu 26,3 g Benzylcyanid in 250 ml Chloroform und 13 ml abs. Alkohol leitete man bis zur Sättigung trockene Salzsäure ein, liess über Nacht stehen und dampfte dann die Reaktionslösung bei max. 30° zur Trockne ein. Das Iminoäther-hydrochlorid löste man in 200 ml Chloroform auf, gab eine Suspension von 16,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol (VIII)⁵ in 1800 ml Chloroform hinzu und kochte unter Rühren 10 Std. unter Rückfluss. Man filtrierte vom Ungelösten ab und dampfte das Filtrat zur Trockne ein. Der so erhaltene Rückstand kann direkt für die Cyclisierung zu III verwendet werden. Zur Reindarstellung nahm man eine Probe des Rückstandes in Äther auf, filtrierte von wenig Ungelöstem ab und engte stark ein. Die ausgefallenen Kristalle wurden nochmals aus Äther umkristallisiert. Smp. 111–114°.

$C_{17}H_{22}O_2N_4$ Ber. C 64,94 H 7,05 N 17,82 O 10,18%
Gef. „ 64,92 „ 6,93 „ 17,46 „ 10,57%

1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (III). – a) Ausgehend von 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (I): Zu 16,5 g fein pulverisiertem Natrium in 300 ml abs. Toluol gab man bei einer Temp. von 90–95° innerhalb einer Std. unter Rühren 70 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol⁵ und 140 g Benzylcyanid und kochte anschliessend unter Rühren und Rückfluss noch weitere 7 Std. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 240 ml abs. Alkohol und dampfte zur Trockne ein. Den Rückstand nahm man in 1,211 N Natronlauge auf und extrahierte dreimal mit 200 ml Toluol. Die Toluollösung wurde verworfen. Die alkalische wässrige Lösung stellte man mit 5 N Salzsäure auf pH = 5–6, nutschte die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisierte aus 350 ml abs. Alkohol um. Smp. 164–166°; Ausbeute: 62,4 g III.

$C_{15}H_{16}ON_4$ Ber. C 67,14 H 6,01 N 20,88% Gef. C 66,96 H 6,11 N 21,18%

Aus den alkoholischen Mutterlaugen wurde durch starkes Einengen eine zweite kristalline Fraktion gewonnen (8,1 g), die mit 81 ml Methylchlorid während 30 Min. geschüttelt wurde. Man filtrierte den unlöslichen Anteil ab und erhielt so 4,77 g 2-Isopropyl-4-hydroxy-5-phenyl-6-amino-pyrazolo[3,4-b]pyridin (II) vom Smp. 256–257°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Al-

kohol umkristallisiert: Smp. 256–257°. UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: $\lambda_{max} = 294 \mu\mu$, $\epsilon_{max} = 12900$.

$C_{15}H_{16}ON_4$ Ber. C 67,14 H 6,01 N 20,88% Gef. C 67,00 H 6,16 N 21,16%

Aus dem eingedampften Methylenchloridfiltrat erhielt man nach dem Eindampfen noch 1,9 g III.

Die in der Tabelle (S. 1623) aufgeführten Pyrazolopyrimidine XII–XXI wurden in analoger Weise hergestellt.

b) Aus 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]oxazin (V): 5,4 g V wurden mit 50 ml Benzol und 15 ml flüssigem Ammoniak im geschlossenen Rohr 8 Std. auf 100–110° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit 2N Natronlauge versetzt und die Benzollösung abgetrennt. Die alkalische wässrige Lösung wurde mit 6N Salzsäure auf pH = 6 gestellt und die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht. Smp. 163–164°; Ausbeute: 0,7 g.

c) Aus 2-Isopropyl-3-phenylacetyl-amino-4-cyano-pyrazol (VII): 6,7 g VII wurden mit 27,2 ml 10-proz. Kalilauge und 102 ml 3-proz. Wasserstoffsuperoxid 10 Std. auf 70° erwärmt. Anschliessend filtrierte man die Reaktionslösung und säuerte mit 2N Salzsäure auf pH = 5 an. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Smp. 163–165°; Ausbeute: 6,12 g.

d) Aus 2-Isopropyl-3-(α -äthoxy- β -phenyl-äthylidenimino)-pyrazol-4-carbonsäureamid (IX): Rohes, aus 26,3 g Benzylcyanid und 16,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol bereitetes IX gab man in eine Lösung von 18 g Natrium in 315 ml Methanol und liess über Nacht stehen. Anschliessend kochte man noch 30 Min. unter Rückfluss. Man filtrierte von wenig Unlöslichem ab und dampfte das Filtrat zur Trockne ein. Den Rückstand schüttelte man mit 200 ml Wasser und 200 ml Chloroform aus. Die Chloroformschicht wurde verworfen. Die alkalische wässrige Lösung neutralisierte man mit 5N Salzsäure und kristallisierte die ausgefallenen Kristalle nochmals aus Alkohol um. Smp. 163–165°; Ausbeute: 16,6 g.

e) Aus 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol (VIII)⁵⁾: 8,4 g VIII wurden mit 27 g Phenyl-essigsäureamid 4 Std. in einem Bade von 200–210° erhitzt. Nach dem Erkalten pulverisierte man den kristallinen Rückstand, zog mit 2N Natronlauge aus, behandelte mit Norit und fällte aus, indem man mit 2N Salzsäure auf pH = 3 stellte. Das ausgefallene Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 165–166°; Ausbeute: 3,2 g.

2-Isopropyl-3-phenylacetyl-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (XI): Zu einer Lösung von 39,4 g 2-Isopropyl-2-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (I) in 150 ml abs. Dioxan und 16 ml Pyridin gab man unter Rühren innerhalb 15 Min. eine Lösung von 31 g Phenylacetylchlorid in 50 ml Dioxan bei einer Temp. von 10–15° und rührte noch während 1 Std. bei 10° und 2 Std. bei Raumtemp. weiter. Anschliessend gab man 130 ml 2N Salzsäure und 380 ml Wasser zu und extrahierte mit ca. 1000 ml Äther. Der aus der getrockneten ätherischen Lösung erhaltene Rückstand wurde destilliert. Ausbeute: 33 g; Sdp. 170–175°/0,08 Torr.

$C_{17}H_{21}O_3N_3$ Ber. C 64,74 H 6,71 N 13,33% Gef. C 64,77 H 6,69 N 13,24%

1-Isopropyl-4-hydroxy-5-phenyl-6-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-b]pyridin (X). – a) Aus 1-Isopropyl-4-hydroxy-5-phenyl-6-amino-pyrazolo[3,4-b]pyridin (II): Zu 268 ml konz. Schwefelsäure gab man portionenweise unter Rühren bei 0–5° 7 g Natriumnitrit, anschliessend 26,8 g II und rührte dann noch 3 Std. bei 0–5° weiter. Die kalte Lösung wurde auf Eis ausgegossen und die wässrige Suspension unter Rühren auf 80° aufgeheizt. Nach dem Abkühlen nutschte man die Kristalle ab und wusch gut mit Wasser nach. Die Kristalle (ca. 20 g) wurden mit 400 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 400 ml Wasser versetzt. Man filtrierte von wenig Unge löstem ab und stellte das Filtrat mit 2N Salzsäure auf pH = 3–4. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht. Ausbeute: 16,8 g; Smp. 314–317°. Eine aus viel Alkohol zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz bei 322–324°.

$C_{15}H_{16}O_2N_3$ Ber. C 66,90 H 5,61 N 15,61% Gef. C 66,90 H 5,66 N 15,33%

b) Aus 2-Isopropyl-3-phenylacetyl-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (XI): 10 g XI wurden mit 2 g Natrium in 150 ml Toluol 5 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschliessend kühlte man auf Zimmertemp. ab, zerstörte das Natrium durch Zugabe von Äthanol und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand löste man in Wasser und extrahierte mit Äther. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit 2N Salzsäure angesäuert, worauf ein viskoses Öl ausfiel. Dieses

wurde abgetrennt, mit 5-proz. Sodalösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit 2N Salzsäure angesäuert. Es fiel ein Niederschlag aus, den man aus Alkohol-Wasser umkristallisierte, wobei 2,3 g weisse Kristalle vom Smp. 322–324° erhalten wurden, die nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem unter a) hergestellten Produkt identisch waren.

$C_{15}H_{15}O_2N_3$ Ber. C 69,90 H 5,61% Gef. C 69,94 H 5,74%

1-Phenyl-4-chlor-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXII): 15 g 1-Phenyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wurden mit 100 ml Phosphoroxychlorid 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Phosphoroxychlorides wurde der Rückstand in Chloroform gelöst und mit je 100 ml Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung verblieb ein fester Rückstand, den man aus Chloroform-Petroläther umkristallisierte. Man erhielt 7,2 g Kristalle vom Smp. 90–91°.

$C_{18}H_{13}N_4Cl$ Ber. C 67,40 H 4,08 Cl 11,05% Gef. C 67,40 H 4,25 Cl 10,95%

1-Phenyl-4-dimethylamino-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIII): 7 g 1-Phenyl-4-chlor-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXII) wurden im Autoklaven mit 25 g Dimethylamin in 50 ml Äthanol 7 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen hatte sich ein Niederschlag ausgeschieden, den man aus Äthanol umkristallisierte. Es wurden 4,3 g Kristalle vom Smp. 121–122° erhalten.

$C_{20}H_{19}N_5$ Ber. C 72,92 H 5,81 N 21,26% Gef. C 73,21 H 5,96 N 21,10%

1-Isopropyl-4-oxo-5-(β-dimethylamino-äthyl)-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIV): In eine Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 1,15 g Natrium und 300 ml Äthanol, wurden 13,4 g 1-Isopropyl-4-oxo-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (III) eingetragen und während einer Std. bei Zimmertemp. gerührt. Man versetzte dann mit 5,5 g β-Dimethylaminoäthylchlorid, erhitzte 4 Std. zum Sieden und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Dann löste man den Rückstand in 100 ml 1N Salzsäure, schüttelte die saure Lösung mit Äther aus, versetzte die salzsaure Lösung mit Natronlauge bis pH = 10 und nahm das ausgefallene Öl in Äther auf. Der Ätherrückstand kristallisierte allmählich und wurde aus wenig Petroläther umkristallisiert. Smp. 115–117°; Ausbeute: 13 g.

$C_{18}H_{25}ON_5$ Ber. C 67,23 H 7,42% Gef. C 67,39 H 7,46%

2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-carbonsäure-(β-dimethylaminoäthylamid) (XXVI): 10 g 1-Isopropyl-4-oxo-5-(β-dimethylamino-äthyl)-6-benzyl-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIV) wurden zusammen mit 35 ml 85-proz. Phosphorsäure unter Rühren während 6 Std. auf 100° (Innentemp.) erhitzt. Man goss nach dem Erkalten auf 300 g Eis, stellte mit 10N Natronlauge auf pH = 10, nutschte von dem ausgefallenen Salz ab und zog das Filtrat mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert. Smp. 131–132°; Ausbeute: 6 g.

$C_{11}H_{21}ON_5$ Ber. N 29,27% Gef. N 29,35%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. W. PADOWETZ ausgeführt. Die UV.- und IR.-Absorptionsspektren wurden in unserer physikalischen Abteilung unter der Leitung von Dr. E. GANZ aufgenommen.

SUMMARY

Condensation of 3-amino-4-carbethoxy-pyrazoles with nitriles led to a new synthesis of 6-C-substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines and 6-amino-pyrazolo[3,4-b]pyridines. The structure of the new derivatives was established by independent syntheses. The pyrazolo-pyrimidines can be cleaved with phosphoric acid to 3-amino-pyrazole-4-carboxamide derivatives. Many of the new pyrazolo-pyrimidines show an increase of coronary flow.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung