

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 161968 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 2271/83
(22) Indleveringsdag: 20 maj 1983
(41) Alm. tilgængelig: 25 nov 1983
(44) Fremlagt: 02 sep 1991
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 24 maj 1982 US 381484

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 487/14
//C 07 D 487/14,
C 07 D 231:00,
C 07 D 233:00,
C 07 D 239:00)

- (71) Ansøger: *WARNER-LAMBERT COMPANY; 2800 Plymouth Road; Ann Arbor; Michigan 48105, US
(72) Opfinder: Horace A. *Dewald; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo-pyrazolo-pyrimidiner eller farmaceutisk acceptable salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

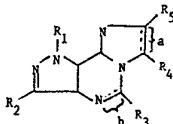
US pat. nr. 3309369

(57) Sammendrag:

og R_5 er dialkyl, hvor hver alkylgruppe indeholder fra 1 - 6 carbonatomer, eller R_5 kan være H/H, og R_4 er dialkyl, hvor hver alkylgruppe indeholder fra 1 - 6 carbonatomer, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.
Disse pyrimidiner er anvendelige som antipsykotiske midler.

2271-83

Imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidiner med formlen I



I

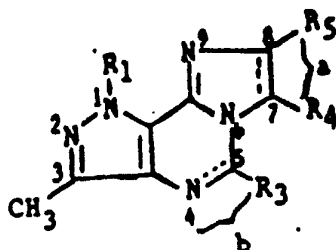
hvor de punkterede linier i bindingerne "a" og "b" angiver den eventuelle tilstedeværelse af dobbeltbindinger, med det forbehold at bindingen "a" er en enkeltbinding, når bindingen "b" er en enkeltbinding, og R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 betegner hydrogen, alkyl med fra 1 - 6 carbonatomer eller fluoreret alkyl med fra 1 - 3 carbonatomer, hvorhos, når "a" er en enkeltbinding, R_4 kan være H/H,

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazo-pyrazolo-pyrimidiner med den i kravets indledning definerede almene formel I eller farmaceutisk acceptable salte deraf, 5 hvilken fremgangsmåde er karakteriseret ved det i kravets kendetegnende del anførte.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede imidazo-pyrazolo-pyrimidiner udgør strukturelt en hidtil ukendt gruppe af forbindelser. J. Chem. Soc., 10 Perkin Trans., I (9) 2387 (1981) omtaler en gruppe af nucleosider, hvoraf visse indeholder et imidazo[1,2-c]-pyrazolo[4,3-e]pyrimidin-ringsystem.

Forbindelserne, der fremstilles ifølge opfindelsen, har den almene formel I

15



I

20

hvor de stiplede linier "a" og "b" betyder eventuelle dobbeltbindinger, forudsat at "a" ikke er en dobbeltbinding, når "b" ikke er en dobbeltbinding, og

25 R_1 er (C_1-C_6) alkyl eller trifluor- (C_1-C_6) alkyl,

R_3 er H, (C_1-C_6) alkyl eller cyclopropyl,

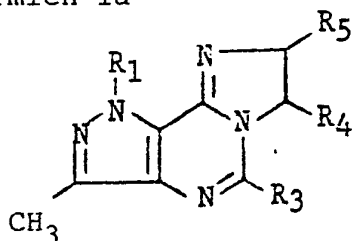
R_4 og R_5 er H eller methyl, hvorhos når "a" betyder en enkeltbinding, kan R_4 være H/H, og R_5 er di- (C_1-C_6) -alkyl, eller R_5 kan være H/H, og R_4 er di- (C_1-C_6) -alkyl,

30

eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

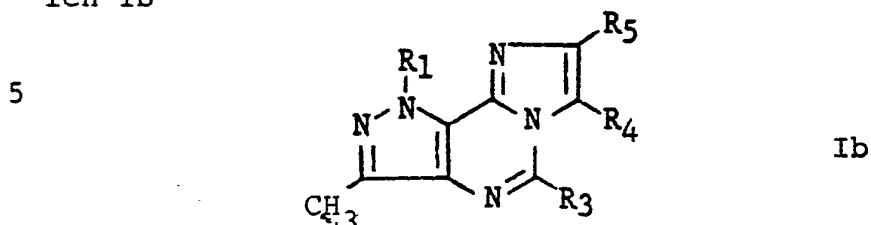
Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, hvor "a" er en enkeltbinding, og "b" er en dobbeltbinding, har strukturformlen Ia

35

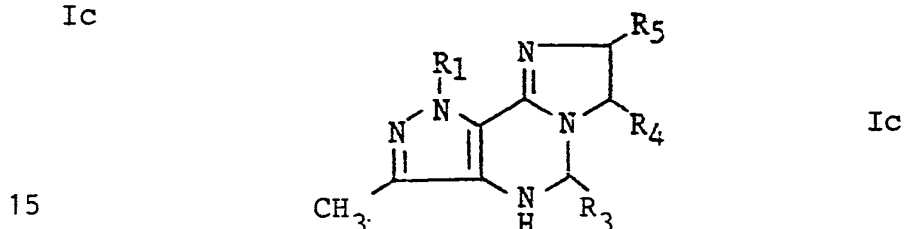


Ia

Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, hvor "a" og "b" hver er en dobbeltbinding, har strukturformlen Ib

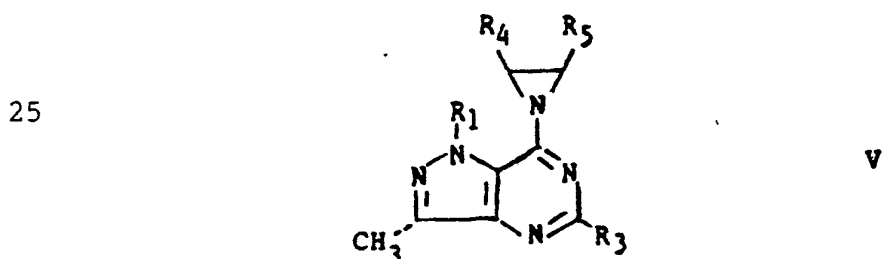


Forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, hvor "a" og "b" hver er en enkeltbinding, har strukturformlen Ic



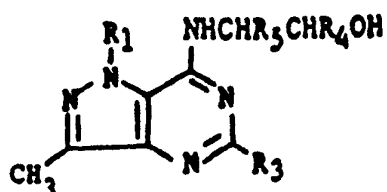
Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de omhandlede forbindelser er karakteriseret ved, at

20 a) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel V



30 hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, behandles med en anion valgt blandt iodid og azid, eller

b) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel VI

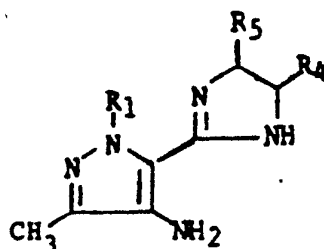


VI

5

hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, behandles med et uorganisk halogeneringsmiddel, eller

c) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en
10 dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel VIII

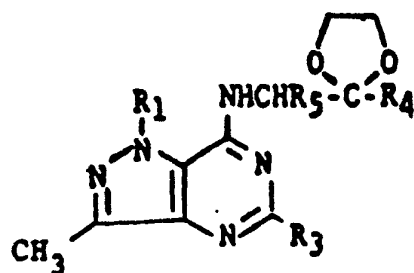


VIII

15

behandles med en orthoester med formel $R_3C(OR)_3$, hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, og R er alkyl
20 med 1-6 C-atomer, eller

d) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor "a" betyder en dobbeltbinding, og "b" betyder en
dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel XVI



XVI

25

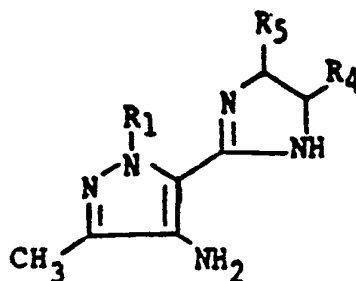
hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, behandles med en syre, eller

e) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor "a" betyder en dobbeltbinding, og "b" betyder en
35 dobbeltbinding, en forbindelse med formel I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en dobbeltbin-
ding, oxideres, eller

4

f) til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en enkeltbinding, en forbindelse med den almene formel VIII

5



VIII

10

behandles med et aldehyd med formelen $R_3\text{CHO}$, hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, og at, om ønsket, den fremstillede forbindelse overføres i et salt deraf.

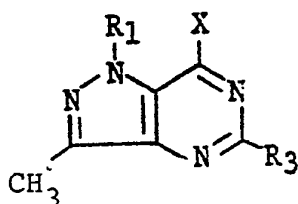
15

Forbindelser med formlen I eller deres blandinger kan kombineres med farmaceutisk acceptable bærematerialer til præparater, der kan anvendes til behandling af psykoser hos pattedyr. Behandlingen består i at give patienten en effektiv mængde af præparatet.

20

Forbindelserne med formlen I, hvor "a" betegner en enkeltbinding, og "b" betegner en dobbeltbinding, dvs. forbindelserne Ia, kan som anført fremstilles ved flere fremgangsmåder. Et hensigtsmæssigt udgangsmateriale for disse fremgangsmåder er den substituerede 7-halogen-1H-

25 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin med den almene formel IV



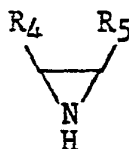
IV

30

hvor R_1 og R_3 har den ovenfor angivne betydning, og X betyder chlor eller brom, fortrinsvis chlor.

Forbindelsen med formlen IV kan behandles med en ethylenimin med formlen

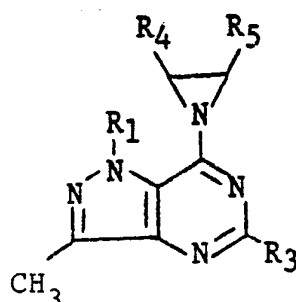
35



5

til dannelse af en forbindelse med den almene formel V

5



V

i hvilke formler R_1 , R_3 , R_4 og R_5 har den ovenfor
 10 angivne betydning. Denne omsætning udføres hensigts-
 mæssigt ved stuetemperatur i et ikke-reaktivt op-
 løsningsmiddel, som f.eks. en chloreret alkan, en ether,
 et aromatisk carbonhydrid o.l., i nærværelse af en
 hydrogenhalogenid-acceptor, som f.eks. en trialkylamin,
 15 pyridin, metalcarbonater eller -bicarbonater o.l.

Ved den foretrukne fremgangsmåde opløses forbindelsen med
 formlen IV i methylenchlorid og behandles med et lille
 molært overskud af triethylamin, ethylenaminen til-
 sættes, og blandingen omrøres, indtil reaktionen er i
 20 det væsentlige afsluttet. Man lader sædvanligvis
 reaktionen forløbe i fra ca. 8 til ca. 40 timer, og den
 kan overvåges ved hjælp af eksempelvis tyndtlags-
 chromatografi. Produktet med formlen V isoleres og
 renses ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder.

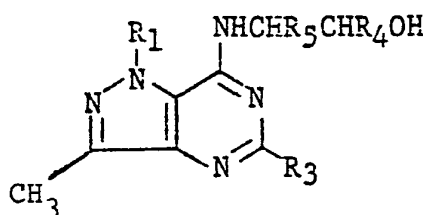
25 Forbindelsen med formlen V behandles derpå med
 en anion valgt blandt et iodid eller azid, til dannelse af
 en forbindelse med formlen I, hvor "a" er en enkelt-
 binding, og "b" er en dobbeltbinding. Denne omsætning
 udføres i et passende ikke-reaktivt opløsningsmiddel,
 30 såsom en keton, dimethylsulfoxid, et N,N-dialkyl-
 acetamid o.l., ved forhøjet temperatur. Ved en fore-
 trukken fremgangsmåde opløses forbindelsen med
 formlen V i acetone og behandles med natriumiodid ved
 tilbagesvalingstemperatur. Derpå isoleres og renses
 35 produktet ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder.
 Eksempelvis kan opløsningsmidlet afdampes og indampnings-
 resten behandles ved fordeling mellem methylenchlorid
 og fortyndet base. Derefter fraskilles der organiske

lag, tørres og inddampes, og inddampningsresten omkrystalliseres.

Ved en alternativ fremgangsmåde kan forbindelsen med formlen IV behandles med en substitueret

- 5 2-aminoethanol med formlen $\text{H}_2\text{NCHR}_5\text{CHR}_4\text{OH}$ til dannelse af en forbindelse med den almene formel VI

10



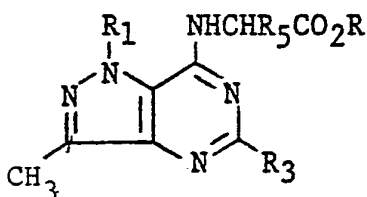
VI

- hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 har den ovenfor angivne betydning. Omsætningen gennemføres i det væsentlige som beskrevet ovenfor for omsætningen mellem en forbindelse med formlen IV og substitueret ethylimin. Omsætningen mellem en forbindelse med formlen IV og visse aminoalkoholer kan fremmes ved opvarmning, f.eks. på dampbad. Valget af de rette reaktionsvariable kan let foretages af fagmanden.

- Forbindelsen med formlen VI ringsluttet til forbindelsen med formlen I, hvor "a" er en enkeltbinding, og "b" er en dobbeltbinding, ved behandling med eksempelvis phosphoroxychlorid ved tilbagesvalingstemperatur. Efter afdampning af phosphoroxychloridet isoleres forbindelsen med formel I og renses ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder i det væsentlige som beskrevet ovenfor.

- Forbindelsen med formlen VI kan også fremstilles ved reduktion af en forbindelse med formel VII

35



VII

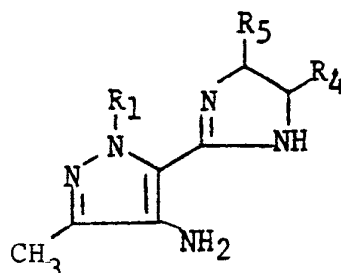
hvor R_1 , R_3 og R_5 har den ovenfor angivne betydning, og R er en alkylgruppe. Forbindelsen med formelen VII fremstilles ud fra forbindelsen med formel IV ved behandling med en aminosyreester med formelen

5 $H_2NCHR_5CO_2R$. Denne omsætning gennemføres i det væsentlige som beskrevet ovenfor for omsætningen mellem forbindelsen med formelen IV og en aminoalkohol. Forbindelsen med formelen VII kan reduceres til forbindelsen med formelen VI ved flere forskellige fremgangsmåder. Ved den fore-

10 trukne fremgangsmåde anvendes natriumborhydrid i 95% ethanol under opvarmning til tilbagesvaling. Ved denne fremgangsmåde dannes forbindelser med formelen VI, hvor R_4 betegner H.

Forbindelserne med formelen I, hvor "a" repræsenterer en enkeltbinding, og "b" repræsenterer en dobbeltbinding, kan som nævnt også fremstilles ved behandling af en substitueret 2-(4-amino-5-pyrazolyl)imidazolin med formelen VIII

20



VIII

med en orthoester med formelen $R_3C(OR)_3$, hvor

25 R_1 , R_3 , R_4 og R_5 har den ovenfor angivne betydning, og R betyder alkyl med 1-6 C-atomer, fortrinsvis ethyl. Denne omsætning kan gennemføres i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, såsom en alkohol, et aromatisk carbonhydrid, en ether o.l.. Omsætningen udføres bedst

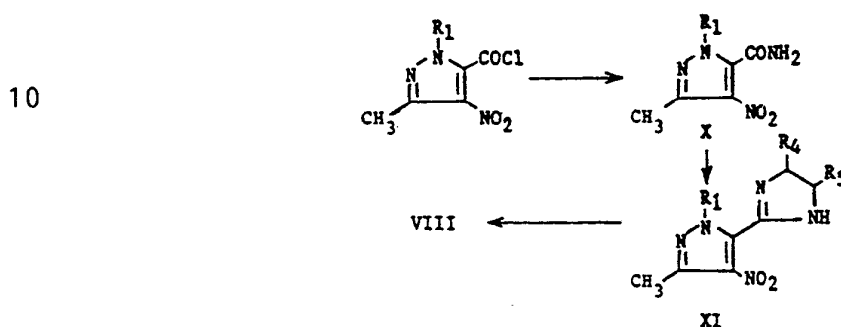
30 ved tilbagesvalingstemperatur i nærværelse af en sur katalysator, såsom methansulfonsyre eller den syre, hvoraf orthoesteren er afledt. Produktet isoleres og renses ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder.

Eksempelvis kan reaktionsblandingen inddampes, og ind-

35 dampningsresten fordeles mellem fortyndet base og et opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid. Det organiske

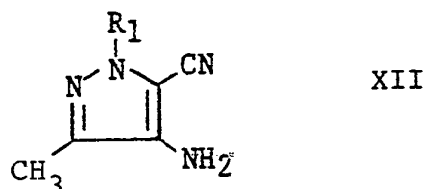
lag frasepareres, tørres og inddampes, og remanensen omkrystalliseres.

Udgangsforbindelsen med formlen VIII kan fremstilles ifølge nedenstående reaktionsskema ud fra en forbindelse med formlen IX, som på sin side kan fremstilles ved den fremgangsmåde, der er beskrevet i J. Med. Chem., 16, 1346 (1973) eller ved indlysende variationer deraf:



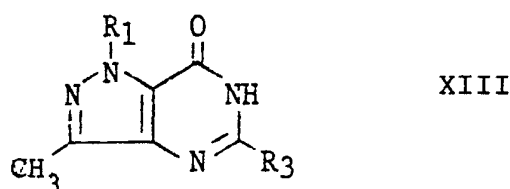
Forbindelsen IX kan omdannes til forbindelsen X eksempelvis ved behandling med koncentreret ammoniumhydroxid i et ikke-reaktivt opløsningsmiddel, såsom acetone. Forbindelsen X kan derefter omdannes til forbindelsen XI ved behandling med en substitueret ethylendiamin med formlen $H_2NCHR_4CHR_5NH_2$. Derpå kan forbindelsen XI reduceres, f.eks. med $H_2/RaNi$ til dannelse af forbindelsen VIII. Fagmanden er bekendt med gennemførelse af reaktionerne i sekvensen IX til X til XI til VIII såvel som eventuelle variationer i de reaktionsbetingelser, der kan være nødvendige eksempelvis til forbedring af et specielt område. Forbindelsen VIII kan også fremstilles direkte ud fra en forbindelse med strukturformlen XII

30

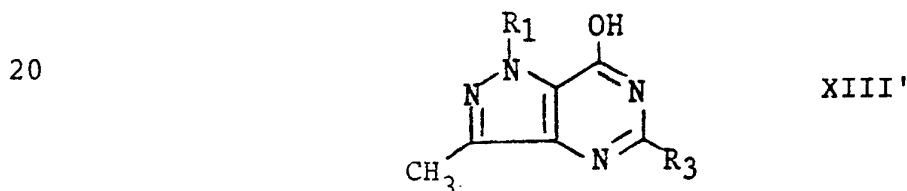


ved behandling med en ethylendiamin med formelen $H_2NCHR_4-CHR_5NH_2$ ved hjælp af fremgangsmåder, der er velkendte for fagmanden. Forbindelsen XII kan fremstilles ved hjælp af den fremgangsmåde, der er beskrevet i beskrivelsen til US-patent nr. 3.121.092 eller ved hjælp af indlysende variationer deraf.

Den ovenfor beskrevne forbindelse med formelen IV kan fremstilles ud fra den tilsvarende substituerede 7,8-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on med formelen XIII



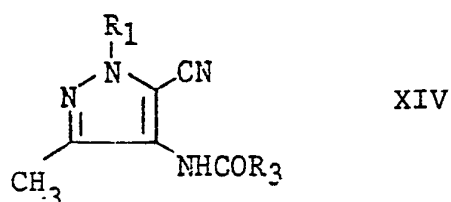
hvor R_1 og R_3 har den ovenfor angivne betydning. Forbindelsen XIII vil eksistere i ligevægt med forbindelsen med den tautomere struktur XIII'



Forbindelsen XIII (XIII') kan behandles ved opvarmning under tilbagesvaling med et passende halogeneringsmiddel, såsom et phosphorpentahalogenid, et phosphor-trihalogenid, et thionylhalogenid, o.l., hvorved forbindelsen IV dannes. Der anvendes fortrinsvis blandinger af halogeneringsmidler, og den foretrukne halogeneringsmiddelblanding er phosphorpentachlorid i phosphoroxychlorid. Den på denne måde dannede forbindelse IV isoleres og renses ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder. Eksempelvis kan reaktionsblandingen indampes, og remanensen fordeles mellem chloroform og en fortyndet vandig base. Den organiske opløsning frasepareres, tørres og indampes, og remanensen renses ved krystallisation.

Flere forbindelser med formlen XIII (XIII'),
 hvor R_1 er methyl, er beskrevet i US-patent nr.
 3.939.161. De deri beskrevne fremgangsmåder såvel
 som indlysende variationer deraf kan benyttes til frem-
 stilling af disse forbindelser. Alternativt kan XIII
 (XIII') fremstilles ved først at omdanne forbindelsen
 XII til acylderivatet med formlen XIV

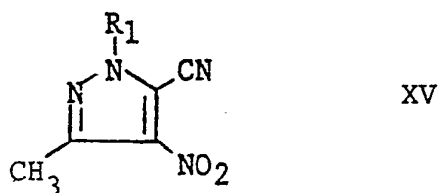
10



med et acyleringsmiddel, f.eks. et syrehalogenid eller
 et syreanhydrid ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder.
 Forbindelsen XIV omdannes derpå til forbindelsen XIII
 (XIII') ved behandling med eksempelvis basisk vandig
 hydrogenperoxid ved forhøjet temperatur.

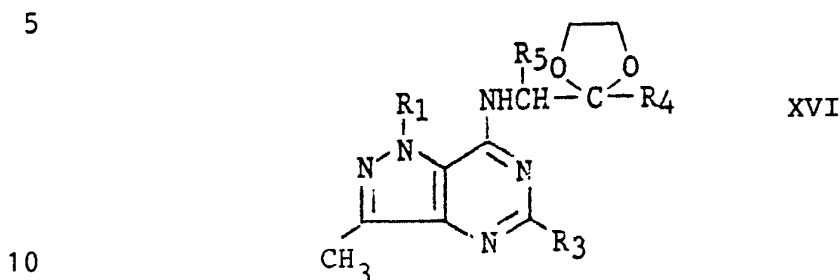
Forbindelsen med formlen XIV kan også
 fremstilles udfra en forbindelse med formlen
 X. Eksempelvis kan amidfunktionen i forbindelse X om-
 dannes til en nitrilfunktion ved behandling af for-
 bindelsen X med et dehydratiserende middel, såsom
 phosphoroxychlorid, til dannelse af den substituerede
 5-cyano-4-nitropirazol med formlen XV.

30



Nitrosubstituenten i forbindelsen XV kan reduceres til
 en aminosubstituent, eksempelvis ved hjælp af jernfil-
 spåner i eddikesyre, og den således dannede tilsvarende
 substituerede 5-cyano-4-aminopyrazol kan acyleres med
 eksempelvis et syreanhydrid til dannelse af forbindelsen
 XIV.

Forbindelserne med formelen I, hvor "a" betegner en dobbeltbinding, og "b" betegner en dobbeltbinding, dvs. forbindelser med formlen Ib, kan som nævnt fremstilles ved behandling af en forbindelse med formlen XVI



hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 har den ovenfor angivne betydning, med en syre som f.eks. svovlsyre. Denne behandling gennemføres hensigtsmæssigt ved opvarmning uden behov for et yderligere opløsningsmiddel. Forbindelsen med formlen XVI kan fremstilles ud fra en forbindelse med formlen IV ved behandling med en aminoketal (eller -acetal) med formlen

20 $H_2NCH(R_5)C(R_4)O$. Denne omsætning udføres i det væsentlige som beskrevet ovenfor for reaktionen mellem forbindelse IV og den substituerede ethylenimin til dannelse af forbindelse V.

Forbindelser med formlen Ib kan som anført også fremstilles ved at oxidere en tilsvarende substitueret forbindelse med formlen Ia. Denne oxidation kan hensigtsmæssigt udføres ved anvendelse af oxidationsmidler som f.eks. chloranil, mangandioxid, o.l. under standard-betingelser.

30 Forbindelser med formlen I, hvor "a" betegner en enkeltbinding, og "b" betegner en enkeltbinding, dvs. forbindelser med formlen Ic, kan som anført fremstilles ved behandling af en forbindelse med formlen VIII med et aldehyd med formlen R_3CHO . Denne omsætning udføres i det væsentlige som beskrevet ovenfor for reaktionen mellem forbindelse VIII og en orthoester til dannelse af en forbindelse med formlen I,

35

hvor "a" betegner en enkeltbinding, og "b" betegner en dobbeltbinding.

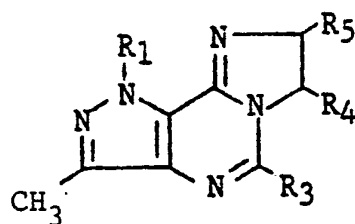
- De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er hidtil ukendte kemiske stoffer, der er anvendelige som farmaceutiske midler til behandling af psykoser.
- Den antipsykotiske virkning af repræsentative forbindelser, fremstillet ifølge opfindelsen, blev fastslået ved hjælp af den nedenfor beskrevne Mouse Activity and Screen Test Procedure (MAST).
- 10 DYR: 9 Swiss-Webster hanmus (Buckberg Labs), som ikke har fastet og som vejer 20 - 30 g, deles i 3 lige store grupper for hver testdosering, dvs. at data for hver dosisniveau tilvejebragtes ved hjælp af tre forskellige grupper på hver tre mus.
- 15 LÆGEMIDLER: For hvert lægemiddel testes mindst tre dosisniveauer (10, 30 og 100 mg/kg). Behandlingerne foregår ved intraperitoneal indgivelse 1 time før testningen. Alle doseringer beregnes på basis af stamforbindelsen og indgives i voluminer med 10 mg/kg.
- 20 Forbindelserne opløses eller suspenderes i 0,2% 's Methocel. Kontrol dyr fik injiceret Methocel.
- TESTNING: En todelt testmetode påbegyndes en time efter injektion. Først gennemføres screen-testen (se Pharmac. Biochem. Behav. 6, 351-353, 1977).
- 25 Kort fortalt består denne test i at anbringe mus på individuelle trådnets, som derpå drejes 180° ved begyndelsen af en 60 sekunders observationsperiode. Det antal mus, som falder af det omvendte net, registreres.
- Umiddelbart efter screen-testningen indledes
- 30 næste trin i testningen ved at anbringe hver gruppe på tre mus i et actophotometer (Life Sciences, 22, 1067 - 1076, 1978). Actophotometeret består af et cylindrisk kammer, hvis centerdel optages af en anden cylinder, der indeholder belysningen for seks fotoceller, anbragt på
- 35 kammerets perimeter. Seks lysstråle-afbrydelser registreres som et tællertrin. Dyrenes bevægelsesaktivitet registreres ved hjælp af computer i 60 minutter med intervaller på 10 minutter.

DATA: De fra screen-testningen opnåede data udtrykkes som den procentmæssige andel af musene, der falder af nettet.. De data der hidrører fra bevægelsesaktiviteten af de med lægemiddel behandlede mus, ~~sammen~~ sammenlignes med
 5 aktiviteten af de med hjælpemidlet behandlede dyr og udtrykkes som den procentmæssige hæmning af den spontane bevægelse. Alle de procenter, der er angivet for inhibering af bevægelse, er baseret på data opsamlet en time. Begge faser af testningen gradueres på
 10 følgende måde: A=60-100%; C=31-59% og N=0-30%. En hovedkarakter opnås ved hjælp af følgende kriterier:

	Inhibering af bevægelse	Screen-test	Hoved- karakter
15	A -	N eller C	= A
	A -	A	= C
	C -	N eller C	= C
	Alle andre kombinationer =		N

Forbindelser, som opnåede hovedkarakter A ved en dosis
 20 på 100 mg/kg eller derunder, anses som aktive. Under anvendelse af denne fremgangsmåde opnåedes der en hovedkarakter på A for de forbindelser og ved den dosis, der er angivet i tabel I.

Tabel I



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Dosis (mg/kg)
CH ₃	CH ₃	H	H	H	100
CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	100
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ¹	100; 30
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ²	100
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ³	100; 30
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	100
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	100; 30
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇ ²	100
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H/(CH ₃) ₂ ⁴		100
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	90 ⁵
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	100; 30
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	100
CH ₃	CH ₃	cyc.-C ₃ H ₅	H	CH ₃	100
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	100; 30
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	100; 30
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	100
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	100
CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	100

1 Racemat.

2 S-isomer.

3 R-isomer.

4 Angiver at det ene af symbolerne R₄ eller R₅ er H, medens den anden substituent er (CH₃)₂.

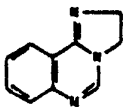
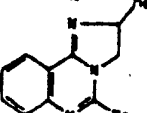
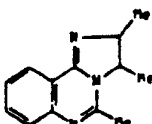
5 Forbindelse indgivet oralt.

Med henblik på sammenligning blev beslægtede forbindelser undersøgt ved den ovenfor beskrevne "MAST"-prøve.

5

Tabel

=====		
Forbindelse	Dosis (mg/kg)	"Hoved- karakter"

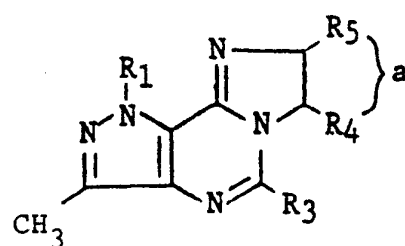
10 	10,0	N
	30,0	N
	10,0	N
	30,0	N
15 	10,0	N
	30,0	N
=====		

Af ovenstående fremgår, at ingen af de forbindelser, hvor en benzenring er kondenseret til det heterocycliske system, dvs. forbindelser af den type, der er beskrevet i US patentskrift nr. 3.309.369, viser nogen aktivitet ved de undersøgte doser (aktivitet med "hovedkarakter" "N"), mens alle forbindelserne i den ovenstående Tabel I har opnået en "hovedkarakter" på "A" ved 100 mg/kg.

Med henblik på yderligere vurdering af deres anvendelighed blev repræsentative forbindelser, fremstillet ifølge opfindelsen, testet i en konditioneret undgåelses-undvigelses-test. Ved denne test^x konditioneres et dyr (Wistar-hanrotte) til at reagere på en stimulans for at undgå et ubehageligt elektrisk chok. Såfremt dyret ikke viser nogen reaktion til undgåelse af choket, er en undvigelsesvej tilgængelig, så at dyret kan undslippe choket, så snart det er afgivet. Fortrinsvis vil forbindelserne vise variationer mellem den dosis, som vil undertrykke den betingede undgåelses-reaktion, og den dosis, der vil undertrykke undvigelses-reaktionen.

De for repræsentative forbindelser opnåede resultater ved denne test er vist i tabel II.

⁵ *Modifikation af "pole-climb avoidance paradigm" beskrevet i Ann. NY Acad, Sci., 740, (1957).

Tabel 17
II

					Oral ED50 mg/kg	
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Undgåelse	Undvigelse
CH ₃	CH ₃	H	H	H	18	54
CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	18	56
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ¹	10	32
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ²	11,5	20
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ³	< 65	< 65
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	20	57
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	7,5	32
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇ ²	20	70
CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂	H ₂	32	80
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H ₂	(CH ₃) ₂	18	120
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	6,4	66
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	35	52
CH ₃	CH ₃	cyc.-C ₃ H ₅	H	CH ₃	11,5	110
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	10	28
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	5	15
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	9	50
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	37	90
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃ ⁴	8	45

1 Racemat.

2 S-isomer.

3 R-isomer.

4 Dobbeltbinding ved a.

- De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser danner farmaceutisk acceptable salte med organiske og uorganiske syrer. Som eksempler på egnede syrer for saltdannelse kan nævnes saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, citronsyre, oxalsyre, malonsyre, salicylsyre, æblesyre, fumarsyre, ravsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, methansulfonsyre, o.l. Saltene fremstilles ved at bringe den frie baseform i kontakt med en tilstrækkelig mængde af den ønskede syre på sædvanlig måde. Den frie baseform kan regenereres ved behandling af saltformen med en base. Eksempelvis kan der anvendes fortyndede vandige opløsninger af base. Fortyndede vandige opløsninger af natriumhydroxid, kaliumcarbonat, ammoniak og natriumbicarbonat er velegnede til dette formål. Den frie baseform adskiller sig noget fra de tilsvarende saltformer med hensyn til visse fysiske egenskaber, såsom opløselighed i polære opløsningsmidler, men saltene er i øvrigt, hvad angår opfindelsens formål, ækvivalente med den tilsvarende frie baseform.
- De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan eksistere i ikke-solvatiserede såvel som solvatiserede former, herunder hydratiserede former, eventuelt i farmaceutisk acceptable opløsningsmidler, såsom vand, ethanol, o.l.,
- De alkylgrupper, der indgår i forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen, omfatter carbonkæder med både lige og forgrenet kæde og med fra 1 til 6 carbonatomer. Som repræsentanter for sådanne grupper kan nævnes methyl, ethyl, isopropyl, pentyl, 3-methylpentyl, o.l..
- Udtrykket uorganisk halogeneringsmiddel skal i den foreliggende sammenhæng omfatte eksempelvis POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , PBr_3 , POBr_3 , o.l. såvel som blandinger deraf. Lignende ækvivalente midler vil være kendt af fagmanden.

Nogle af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan indeholde et asymmetrisk carbonatom. Den rene D-isomere, rene L-isomere såvel som blandinger deraf er omfattet af den foreliggende opfindelse.

- 5 Asymmetriske carbonatomer kan være tilstede i en substituent, såsom en alkylgruppe.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse til fremstilling af de omhandlede forbindelser belyses nærmere i de efterfølgende eksempler.

10

Eksempel 1

7,8-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo-[3,4-e]pyrimidin.

28 g (0,15 mol) 1,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazol-carboxamid sættes til en opløsning af 38 g (0,2 mol) triethyloxonium-fluorborat i 250 ml methyldichlorid. Blandingen omrøres ved 20°C i 6 timer og inddampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 200 ml absolut ethanol, og der tilsættes 18 g (0,3 mol) ethylendiamin. Den gule opløsning omrøres natten over ved 20°C, og opløsningsmidlet afdampes i vakuum. Remanensen omrøres i 300 ml 2 N saltsyre og filtreres fra 11,5 g (41%) genvundet udgangsamid. Filtratet gøres basisk med natriumcarbonat og ekstraheres med methyldichlorid. Ved afdampning af methyldichloridet opnås 9 g

2-(1,3-dimethyl-4-nitro-5-pyrazolyl)-imidazolin, som har smeltepunkt 143-145°C ved udkrystallisation fra ethylacetat-petroleumsether.

- 8,4 g (0,04 mol) af den ovennævnte nitroforbindelse
5 opløses i 150 ml methanol og hydrogeneres (begyndelseshydrogentryk = 51 psi) i nærværelse af 0,5 g Raney-nikkel, indtil man har iagttaget den teoretiske optagelse af hydrogen. Katalysatoren fjernes ved filtrering. Filtratet inddampes i vakuum, hvorved der opnås 7,4 g
10 (0,04 mol) af en purpurfarvet olie (der er karakteriseret ved dens IR-spektrum) af 2-(4-amino-1,3-dimethyl-5-pyrazolyl)-imidazolin. De 7,4 g (0,04 mol) af denne amin omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 1,5 time i en blanding af 20 ml absolut ethanol, 50 ml
15 triethylorthoformiat og 1 ml methansulfonsyre. Blandingen inddampes i vakuum. Produktet opløses i 100 ml methyldichlorid og vaskes med 100 ml fortyndet ammoniumhydroxid. Det organiske lag tørres over MgSO₄ og inddampes i vakuum, hvorved der opnås
20 7,8-dihydro-1,3-dimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin, 1,5 hydrate, som har smeltepunkt 80 - 82°C ved udkrystallisation fra ethylacetat-petroleumsether.

25 Eksempel 2

7,8-Dihydro-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

- 8 g (0,05 mol) 7,8-dihydro-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on sættes under omrøring
30 til en suspension af 11 g (0,05 mol) phosphorpentachlorid i 200 ml phosphoroxychlorid, og blandingen omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 3,5 timer og inddampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 150 ml chloroform og omrøres med 150 ml mættet, vandig
35 natriumhydrogencarbonatopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres over MgSO₄ og inddampes i vakuum, hvorved der opnås 9 g 7-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, som har smeltepunkt 92 - 95°C efter

udkrystallisation fra petroleumsether.

De 9 g (0,05 mol) af ovennævnte chlorpyrimidin opløses i 100 ml methyldichlorid og behandles med 8 ml triethylamin og 6 g (0,1 mol) 2-methylaziridin.

- 5 Efter henstand ved stuetemperatur natten over vaskes reaktionsblandingen med mættet, vandig natriumhydrogen-carbonatopløsning, tørres over MgSO_4 og indampes i vakuum, hvorved der fås 9 g 1,3-dimethyl-7-(2-methyl-aziridiny1)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en
10 olie, der er karakteriseret ved dens NMR-spektre.

- De 9 g (0,044 mol) af den ovennævnte aziridin opløses i 100 ml acetone. Der tilsættes 8 g (0,053 mol) natriumiodid, og blandingen opvarmes under tilbage-svalning i 1,5 time og indampes i vakuum. Inddampnings-
15 resten fordeles i 150 ml methyldichlorid og 60 ml 20%'s natriumcarbonatopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres (MgSO_4) og indampes i vakuum, hvorved der fås 8 g (89%) 7,8-dihydro-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin, som har
20 smeltepunkt $115 - 117^\circ\text{C}$ efter udkrystallisation fra heptan.

7,8-Dihydro-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

- 24 ml 30%'s hydrogenperoxid sættes dråbevis til
25 en opløsning af 6 g (0,15 mol) natriumhydroxid i 200 ml vand ved 40°C . 14,5 g (0,088 mol) N-[5-cyano-1,3-dimethylpyrazol-4-yl]formamid tilsættes portionsvis, og blandingen omrøres ved 80°C i 4 timer. Opløsningen gøres sur med iseddikesyre, og bundfaldet samles ved
30 filtrering, hvorved der fås 8 g (56%) af den i over-skriften angivne forbindelse, der har smeltepunkt $298 - 300^\circ\text{C}$.

- Udgangsmaterialet opnås ved at behandle 16 g (0,12 mol) 4-amino-5-cyano-1,3-dimethyl-pyrazol
35 [USP 3,121,092: CA 60 2030 (1964)] med eddikesyre-myresyre-anhydrid (fremstillet ved at sætte 45 ml eddike-syreanhydrid til 20 ml 98%'s myresyre ved 50°C). Efter henstand ved stuetemperatur natten over indampes

opløsningen i vakuum. Inddampningsresten omrøres i ether, hvorved der opnås 14,5 g (74%) N-(5-cyano-1,3-dimethylpyrazol-4-yl)formamid, smeltepunkt 135°C.

5 Eksempel 3

7,8-Dihydro-1,3,5,8-tetramethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

- En blanding af 30,5 g (0,17 mol) 1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol og 37 g (0,18 mol) phosphorpentachlorid i 350 ml phosphoroxychlorid omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 7 timer, og den opnåede opløsning indampes i vakuum. Den faste remanens genopløses i 300 ml methylen-dichlorid, og der omrøres med 200 ml af en mættet, vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag tørres over MgSO_4 og indampes i vakuum, hvorved der fås 30 g (98%) 7-chlor-1,3,4-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin, som har smeltepunkt 91 - 93°C efter udkrystallisation fra ethylacetat-petroleumsether.
- 20 De 30 g (0,153 mol) af den før nævnte chlorforbindelse opløses i 300 ml methylen-dichlorid, afkøles i et isbad og behandles dråbevis med 28 ml (0,2 mol) triethylamin og 17 g (0,3 mol) 2-methylaziridin. Efter henstand ved 20°C i to dage vaskes opløsningen med en natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over MgSO_4 og indampes i vakuum, hvorved der opnås 34 g 7-(2-methylaziridinyl)-1,3,5-trimethylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en olie, der karakteriseres ved IR, NMR, TLC og elementæranalyse.
- 30 4,4 g (0,02 mol) af ovennævnte aziridin i 50 ml acetone omrøres under opvarmning med tilbagesvaling sammen med 3,5 g natriumiodid i 3 timer, hvorefter der indampes i vakuum. Inddampningsresten fordeles i 150 ml methylen-dichlorid og 50 ml 20% vandig natriumcarbonatopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres (MgSO_4) og indampes i vakuum. Det opnåede faste stof omkrystalliseres i acetonitril, hvorved der fås 2,5 g af den i overskriften angivne forbindelse
- 35

med smeltepunkt 169 - 172°C.

Fremstilling af 1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-ol.

En opløsning af 102 g (0,5 mol) 1,3-dimethyl-4-nitropyrazolo-5-carbonylchlorid [J. Med. Chem. 16 1347 (1973)] i 100 ml acetone sættes dråbevis til 450 ml kold, koncentreret ammoniumhydroxid under omrøring. Omrøringen forsættes i 1 time, og derefter filtreres blandingen, hvorved der opnås 85 g (92%) 1,3-dimethyl-4-nitropyrazol-5-carboxamid med smeltepunkt 153 - 155°C.

42 g (0,23 mol) af dette amid i 300 ml 95%'s ethanol og 50 ml vand behandles med 50 g jernpulver (reduceret) og 4 ml koncentreret HCl, og blandingen omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 3,5 timer. Blandingens filtreres, og filtratet inddampes til tørhed. 4-Amino-1,3-dimethylpyrazol-5-carboxamid smelter ved 153 - 155°C efter udkrystallisation fra ethylacetat. Dette produkt suspenderes i 300 ml methyldichlorid, og der tilsættes 30 ml eddikesyreanhydrid dråbevis under omrøring. Efter omrøring natten over fortyndes blandingen med 100 ml petroleumsether og filtreres, hvorved der opnås 38 g (85%) N-(5-carboxamido-1,3-dimethylpyrazol-4-yl)acetamid med smeltepunkt 247 - 249°C. De 38 g (0,19 mol) af produktet omrøres i 365 ml 1 N natriumhydroxidopløsning ved 80 - 90°C i tre timer, og der afkøles og gøres sur med 30 ml iseddikesyre, hvorved der opnås 28,5 g (75%) 1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol med smeltepunkt 258 - 260°C.

Eksempel 4

7,8-Dihydro-1,3,5,8-tetramethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin (S-form).

En blanding af 7 g (0,036 mol) 7-chlor-1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (eksempel 3) og 4 g (0,053 mol) L-2-amino-1-propanol (L-alaninol) og 6 ml triethylamin opvarmes i 75 ml toluen på damp-

bad i fire timer, hvorefter der nedkøles. Blandingen filtreres, hvorved der opnås et hygroskopisk fast stof, som omrøres i 20 ml 6 N ammoniumhydroxidopløsning. Ved filtrering opnås 4,5 g (53%) S-2-[1,3,5-trimethyl-
 5 1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]amino-1-propanol med smeltepunkt 197 - 199°C.

De 4,5 g (0,02 mol) af ovennævnte forbindelse opvarmes under tilbagesvaling i 1,5 time i 50 ml phosphoroxychlorid, og opløsningen inddampes i vakuum. Ind-
 10 dampningsresten opløses i 100 ml methyldichlorid, og der omrøres med et overskud af 3 N ammoniumhydroxidopløsning. Den organiske del fraskilles, tørres over vandfrit MgSO_4 og inddampes i vakuum, hvorved der op-
 15 nås 3,9 g (90%) af den i overskriften angivne forbindelse, som har smeltepunkt 173 - 175°C ved ud-
 krystallisation fra acetonitril.
 $[\alpha]_D^{23}$ - 124°C, c 1,13% i methanol.

Eksempel 5

20 7,8-Dihydro-1,3,5-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin (R-form).

6 g (0,043 mol) D-alaninmethylester-hydrochlorid opløses i 30 ml koldt (5°C) dimethylformamid, og der tilsættes dråbevis 7 ml (0,05 mol) triethylamin. Efter
 25 omrøring i 15 minutter fjernes 6 g triethylamin-hydrochlorid ved filtrering. Til filtratet sættes 7 g (0,035 mol) 7-chlor-1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin og yderligere 6 ml triethylamin. Blandingen omrøres ved 50 - 55°C i 60 timer og inddampes i vakuum.
 30 Inddampningsresten opløses i 100 ml methyldichlorid, vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved der opnås 7,6 g lettere uren (R)-2-[1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]amino-
 35 propionsyre-methylester, som har smeltepunkt 68 - 70°C efter udkrystallisation i form af et dihydrat fra ether.

De 7,6 g (0,029 mol) af ovennævnte ester opløses

i 100 ml 95%'s ethanol. Der tilsættes 0,06 mol natriumborhydrid, og blandingen omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 3 timer. 30 ml 1 N natriumhydroxidopløsning tilsættes, og opvarmningen under tilbagesvaling fortsættes i 0,5 time til hydrolyse af borat-
5 estere. Blandingen koncentrerer i vakuum til et rumfang på ca. 30 ml og filtreres, hvorved der opnås 4,6 g (67%) R-2-[1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-yl]amino-1-propanol med smeltepunkt
10 199 - 201°C.

4,2 g (0,018 mol) af den ovennævnte aminoalkohol opvarmes under tilbagesvaling i 50 ml phosphoroxychlorid i 1,5 timer og opløsningen indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 100 ml methyldichlorid
15 og omrøres med 100 ml 4 N ammoniumhydroxidopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres over magnesiumsulfat og indampes i vakuum, hvorved der opnås 2,8 g (72%) af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 174 - 177°C.
20 $[\alpha]_D^{23} + 105^\circ$, c 1,06 i methanol.

Eksempel 6

7,8-Dihydro-1,3,5,7,8-pentamethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

25 En blanding af 7 g (0,05 mol) 4-amino-5-cyano-1,3-dimethylpyrazol, 5 g (0,057 mol) 2,3-diaminobutan og 10,5 g (0,055 mol) p-toluensulfonsyre-hydrat opvarmes i et oliebad til 180 - 200°C i 7 timer. Den gule smelte opløses i 200 ml chloroform og omrøres med
30 100 ml 20%'s vandig natriumcarbonatopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres over $MgSO_4$ og indampes i vakuum, hvorved der fås 9,5 g 2-(4-amino-1,3-dimethyl-5-pyrazolyl)-4,5-dimethylimidazolin, der karakteriseres som et dihydrochloridsalt med smelte-
35 punkt 250°C efter udkrystallisation fra 20%'s isopropanolisk HCl og ethylacetat.

En blanding af 9 g (0,045 mol) af ovennævnte imidazolin, 16 g (0,1 mol) triethylorthoacetat og 5 ml

eddikesyre i 150 ml toluen omrøres under opvarmning med tilbagesvaling natten over. Den delvis afkølede blanding ekstraheres med 150 ml 1 N saltsyre. Efter henstand i en time gøres den vandige opløsning basisk med 5 koncentreret ammoniumhydroxidopløsning og ekstraheres med chloroform. Chloroformekstrakten tørres over MgSO_4 og inddampes i vakuum. Den resterende olie (9 g) chromatograferes over silicagel i acetonitril og elueres med methanol, hvorved der opnås 6,4 g af en olie. Olien opløses i 35 ml ethylacetat, behandles med 20 ml 20% isopropanolisk HCl og fortyndes med ether, hvorved der opnås 3,5 g (25%) af den i overskriften angivne forbindelse i form af dihydrochloridsaltet, der har smeltepunkt 280°C .

15

Eksempel 7

8-Ethyl-7,8-dihydro-1,3,5-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 8 g (0,04 mol) 7-chlor-1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin (eksempel 3) og 9 g (0,1 mol) 2-amino-1-butanol i 75 ml toluen opvarmes på dampbad i fire timer. Den varme opløsning omrystes med 100 ml 4 N ammoniumhydroxidopløsning. Den vandige ekstrakt koncentrerer i vakuum, hvorved der fås 3 g 2-[1,3,5-trimethyl-1-H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amino-1-butanol med smp. $165-168^\circ\text{C}$. Yderligere 2,2 g af produktet opnås ved koncentreret af toluenopløsningen.

5 g (0,02 mol) af denne aminoalkohol opvarmes under tilbagesvaling i 1,5 time i 75 ml phosphoroxychlorid, og opløsningen indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 100 ml methylenchlorid og omrøres med et overskud af 6 N ammoniumhydroxidopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres over magnesiumsulfat og indampes i vakuum, hvorved der fås 4 g (85%) af den i overskriften angivne forbindelse, som har smp. $121-123^\circ\text{C}$ efter udkrystallisation fra acetonitril.

Eksempel 8

7,8-Dihydro-8-isopropyl-1,3,5-trimethyl-1H-imidazo-
[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin-dihydrochlorid (S-form)

5 En blanding af 8g (0,04 mol) 7-chlor-1,3,5-trime-
thyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (eksempel 3), 4,5 g
(0,045 mol) L-valinol (2-amino-3-methyl-1-butanol) og 8
ml triethylamin i 50 ml dimethylformamid omrøres ved
50-55°C i 50 timer og inddampes i vakuum. Inddampnings-
10 resten opløses i methylenchlorid, vaskes med mættet
opløsning af natriumhydrogencarbonat, tørres over $MgSO_4$
og inddampes i vakuum. Inddampningsresten omrøres i pe-
troleumsether, hvorved der opnås 4,8 g (45%) 2-[1,3,5-
trimethyl-1H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidin-7-yl]amino-3-
15 methyl-1-butanol, som har smp. 166-168°C efter udkrystal-
lisation fra acetonitril.

6,5 g (0,0247 mol) af ovennævnte aminoalkohol op-
varmes under tilbagesvaling i 75 ml phosphoroxychlorid i
1,5 timer. Den røde opløsning indampes i vakuum. Ind-
20 dampningsresten opløses i methylenchlorid og omrøres
med et overskud af 3 N ammoniumhydroxidopløsning. Det
organiske lag fraskilles, tørres over $MgSO_4$ og inddampes
i vakuum. Inddampningsresten opløses i 20 ml 20%'s iso-
propanolisk HCl og fortyndes med ethylacetat og ether
25 til fremkomst af uklarhed. Det opnåede bundfald samles,
hvorved der opnås 2,9 g (37%) af den i overskriften an-
givne forbindelse i form af dihydrochloridsaltet med smp.
185-187°C.

Eksempel 9

30 7,8-Dihydro-1,3,5,7,7-pentamethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyra-
zolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 9 g (0,044 mol) 2-(4-amino-1,3-di-
methyl-5-pyrazolyl]-3,3-dimethyl-imidazolin, 16 g (0,1
35 mol) triethylorthoacetat og 5 ml eddikesyre i 150 ml to-
luen omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 16
timer. Den varme opløsning ekstraheres med 150 ml 1 N
saltsyre. Den vandige ekstrakt gøres basisk med concen-

treret ammoniumhydroxidopløsning og ekstraheres med methylendichlorid. Ekstrakten tørres og inddampes i vakuum. Inddampningsresten perkoleres over silicagel i acetonitril-methanol, hvorved der fås 7 g råprodukt. En prøve af den frie base udkrystalliseres fra acetonitril og har et smelteområde på 128 - 135°C. Den resterende del opløses i 30 ml 20 %'s isopropanolisk HCl og fortyndes med ethylacetat og ether, hvorved der fås 3,85 g (29%) af den i overskriften angivne forbindelse i form af dihydrochloridsaltet med smp. 280 - 283°C.

Den nødvendige 2-(4-amino-1,3-dimethyl-5-pyrazolyl)-3,3-dimethylimidazolin fremstilles på følgende måde: 10 g (0,055 mol) p-toluensulfonsyre sættes til 5 g (0,057 mol) 1,2-diamino-2-methylpropan, og til den opnåede varme (100°) smelte sættes 7 g (0,05 mol) 4-amino-5-cyano-1,3-dimethylpyrazol. Blandingen opvarmes i et oliebad til 185 - 195°C i seks timer.

Remanensen, et amorft, gult fast stof, opløses i 250 ml chloroform og omrøres med 40 ml koncentreret ammonium-hydroxidopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres (MgSO_4) og inddampes i vakuum, hvorved der opnås 9 g (90%) af en let uren forbindelse som angivet i overskriften, i form af en viskos purpurfarvet olie.

Eksempel 10

7,8-Dihydro-1,3,5,8,8-pentamethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 9,5 g (0,05 mol) 7-chlor-1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (eksempel 3), 6,5 g (0,073 mol) 2-amino-2-methyl-1-propanol og 8 ml triethylamin i 30 ml dimethylformamid omrøres ved 50 - 55°C i 20 timer og inddampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 150 ml methylendichlorid og vaskes med 75 ml koncentreret ammoniumhydroxidopløsning. Den organiske opløsning tørres over MgSO_4 og inddampes i vakuum. Inddampningsresten udkrystalliseres fra ether-petroleumsether, hvorved der fås 7 g (53%) 2-[1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-amino-2-methyl-1-propanol,

der har smeltepunkt 185 - 187° efter udkrystallisation fra ethylacetat.

En opløsning af 5,3 g (0,02 mol) af denne aminoalkohol i 400 ml methyldichlorid behandles med 6 g (0,04 mol) fosforoxychlorid og omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i tre timer. Den afkølede reaktionsblanding omrøres med 100 ml 3 N ammoniumhydroxidopløsning, det organiske lag fraskilles, tørres over MgSO_4 og indampes i vakuum, hvorved der fås 4 g (86%) af den i
 10 overskriften angivne forbindelse, der har smp. 148 - 150°C efter udkrystallisation fra toluen - petroleums-ether.

Eksempel 11

15 5-Ethyl-7,8-dihydro-1,3-dimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin

En blanding af 27 g (0,14 mol) 5-ethyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol og 30 g (0,15 mol) phosphorpentachlorid i 300 ml phosphoroxychlorid omrøres
 20 under opvarmning med tilbagesvaling i to timer og indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 300 ml methyldichlorid og omrøres med 300 ml af en mættet, vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag tørres over vandfrit MgSO_4 og indampes i vakuum,
 25 hvorved der fås 21 g (71%) 7-chlor-5-ethyl-1,3-dimethylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en olie.

6 g (0,03 mol) af denne chlorpyrimidin opløses i 75 ml methyldichlorid og behandles ved 5°C med 10 ml ethylenimin. Efter henstand natten over ved stuetemperatur vaskes blandingen med en mættet, vandig opløsning
 30 af NaHCO_3 , tørres over MgSO_4 og indampes i vakuum, hvorved der fås 6 g 7-(1-aziridiny1)-1,3-dimethyl-5-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en olie.

6 g (0,03 mol) af den ovennævnte aziridin opløses i 100 ml acetone og opvarmes under tilbagesvaling
 35 med 6 g natriumiodid i to timer. Opløsningen indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i methyldichlorid, vaskes med mættet NaHCO_3 -opløsning, tørres over

MgSO₄ og inddampes i vakuum. Det opnåede faste stof (2,3 g, udbytte 38%) smelter ved 148 - 150°C efter omkrystallisation i ethylacetat.

5 Fremstilling af 5-Methyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-ol.

En blanding af 14 g (0,1 mol) 4-amino-5-cyano-1,3-dimethylpyrazol og 14 g (0,11 mol) propionsyreanhydrid i 120 ml ethylacetat inrøres under opvarmning med
10 tilbagesvaling i 3,5 timer og inddampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med ether og filtreres, hvorved der fås 18 g (94%) N-(5-cyano-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)propionamid, der har smeltepunkt 153 - 155°C efter udkrystallisation fra ethanol.

15 18 g (0,094 mol) af det førnævnte propionamid sættes portionsvis til en opløsning, der er fremstillet ved tilsætning af 24 ml 30 %'s hydrogenperoxid til 250 ml vand indeholdende 6 g (0,15 mol) natriumhydroxid. Blandingen omrøres ved 80°C i fem timer, afkøles og gøres
20 res sur med eddikesyre, hvorved der fås 12,7 g (70%) 5-ethyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol, som har smeltepunkt 220 - 222°C efter udkrystallisation fra ethanol.

25 Eksempel 12

7,8-Dihydro-5-ethyl-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 10 g (0,047 mol) 7-chlor-5-ethyl-1,3-dimethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (eksempel 11), 10
30 ml triethylamin og 12 ml (0,17 mol) 2-methyl-aziridin i 200 ml methylen-dichlorid lader man henstå natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Det organiske lag tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved
35 ved der fås 10 g produkt i form af en olie. Olien (10g) opløses i 150 ml acetone og opvarmes under tilbagesvaling i tre timer med 10 g natriumiodid. Blandingen indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 100 ml

methylen-dichlorid, vaskes med natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres og inddampes. Ved udkrystallisation af remanensen fra ethylacetat fås 3,3 g (33%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 153 - 155°C.

5

Eksempel 13

7,8-Dihydro-5-ethyl-1,3,7-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 10,5 g (0,05 mol) 7-chlor-5-ethyl-1,3-dimethylpyrazolo 4,3-d pyrimidin (eksempel 11), 7,5 g (0,1 mol) 1-amino-2-propanol og 8 ml triethylamin i 75 ml methylen-dichlorid omrøres ved stuetemperatur i 60 timer og filtreres. Det hygroskopiske faste stof omrøres i 50 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, hvorved der 15 fås 9,5 g (76%) 1-[1,3-dimethyl-5-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]amino-2-propanol, hvoraf et hemihydrat, som smelter ved 116 - 119°C, fås ved udkrystallisation fra ethylacetat-petroleumsether.

7,2 g (0,03 mol) af den ovennævnte forbindelse 20 opvarmes under tilbagesvaling i 80 ml phosphoroxychlorid i 1,5 timer, og blandingen indampes i vakuum. Den resterende olie opløses i 100 ml methylen-dichlorid og omrøres med et overskud af 2 N ammoniumhydroxidopløsning. Den organiske del fraskilles, tørres over vandfrit magnesi- 25 um-sulfat og indampes i vakuum. Inddampningsresten udkrystalliseres fra petroleumsether, hvorved der fås 4,5 g (65%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 105 - 107°C.

30

Eksempel 14

5-Cyclopropyl-7,8-dihydro-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin

En blanding af 14,3 g (0,07 mol) 5-cyclopropyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol og 18 g 35 (0,088 mol) phosphor-pentachlorid i 150 ml phosphoroxychlorid omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i syv timer og indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i methylenchlorid og omrøres med en mættet, van-

dig opløsning af NaHCO_3 . Det organiske lag fraskilles, tørres (MgSO_4) og indampes i vakuum, hvorved der fås 13,9 g (84%) 7-chlor-5-cyclopropyl-1,3-dimethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, der har smeltepunkt 87 - 90°C efter 5 udkrystallisation fra heptan.

12,7 g (0,056 mol) af den ovennævnte chlorforbindelse opløses i 200 ml methyldichlorid og behandles med 12 ml triethylamin og 13,5 ml 2-methyl-aziridin. Efter henstand ved stuetemperatur i to dage vaskes blandingen med mættet NaHCO_3 -opløsning, tørres (MgSO_4) og indampes i vakuum, hvorved der fås 12,2 g (84%) 5-cyclopropyl-1,3-dimethyl-4-[(2-methyl)-1-aziridinyll]pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, der er karakteriseret ved IR- og NMR-spektre.

12 g, (0,05 mol) af den ovennævnte aziridin opløses i 100 ml acetone og opvarmes under tilbagesvaling med 10 g natriumiodid i 2,5 timer. Blandingen indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i methyldichlorid og vaskes med en mættet opløsning af NaHCO_3 . Den organiske opløsning tørres (MgSO_4) og indampes i vakuum. Den resterende olie udkrystalliseres fra ethylacetat-ether, hvorved der fås 3,1 g (30%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 107 - 110°C.

25 Fremstilling af 5-cyclopropyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol

13,6 g (0,1 mol) 4-amino-5-cyano-1,3-dimethyl-pyrazol [US Pat. 3.121.092 C.A. 60 2030 (1964)] blandes med 15 ml triethylamin i 150 ml methyldichlorid, afkøles til 10°C og behandles dråbevis med 11 g (0,107 mol) cyclopropan-carbonylchlorid. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur tilsættes en mættet opløsning af NaHCO_3 . Blandingen filtreres, hvorved der fås 14,3 g (71%) N-[(5-cyano-1,3-dimethylpyrazol)-4-yl]cyclopropyl-carboxamid.

12,5 g (0,061 mol) af det ovennævnte amid sættes portionsvis under omrøring til en opløsning af 22 ml 30%'s hydrogenperoxid og 200 ml vand indeholdende 5 g natrium-

hydroxid. Blandingen omrøres natten over ved 80 - 90°C og gøres derpå sur med iseddikesyre, afkøles og filtreres, hvorved der fås 6,3 g (50%) 5-cyclopropyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol, smp. 238 - 240°C.

5

Eksempel 15

7,8-Dihydro-5-isopropyl-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo-[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 10 g (0,048 mol) 1,3-dimethyl-5-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol og 10,2 g (0,049 mol) phosphorpentachlorid i 70 ml phosphoroxychlorid omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i fem timer og inddampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 150 ml methylen-dichlorid og omrøres med 100 ml af en mættet opløsning af natriumhydrogencarbonat. Det organiske lag fraskilles, tørres over $MgSO_4$ og inddampes i vakuum, hvorved der fås 10,5 g 7-chlor-1,3-dimethyl-5-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, som har smp. 87 - 89°C efter udkrystallisation fra petroleumsether.

Man lader en opløsning af 10 g (0,045 mol) af den ovennævnte chlorpyrimidin, 10 ml 2-methylaziridin og 9 ml triethylamin henstå ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og inddampes i vakuum. Olien (11 g) perkoleres over silicagel i ethylacetat, hvorved der opnås 7 g (64%) 1,3-dimethyl-5-isopropyl-7-(2-methylaziridinyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en olie.

6,7 g (0,027 mol) af aziridinen i 100 ml acetone opvarmes under tilbagesvaling i to timer med 4,5 g (0,03 mol) natriumiodid, og blandingen inddampes i vakuum. Inddampningsresten fordeles i 100 ml methylen-dichlorid og 50 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Det organiske lag fraskilles, tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Olien udkrystalliseres fra petroleumsether, hvorved der opnås 3,6 g (54%) 7,8-dihydro-5-isopropyl-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin med smeltepunkt 96 - 97°C.

Fremstilling af 1,3-dimethyl-5-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol.

En opløsning af 24 g (0,176 mol) 4-amino-5-cyano-
5 1,3-dimethylpyrazol og 28 ml triethylamin i 200 ml
chloroform behandles dråbevis med 19,3 g (0,18 mol) isobutyrylchlorid og omrøres natten over. Blandingen omrøres med 100 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, og det organiske lag fraskilles og inddampes i vakuum.
10 Remanensen udkrystalliseres fra ethylacetat, hvorved der opnås 30 g (83%) N-(5-cyano-1,3-dimethylpyrazol-4-yl)-isobutyramid. 30 g (0,0146 mol) af dette amid sættes portionsvis til en opløsning af 7,1 g (0,017 mol) natriumhydroxid i 250 ml vand indeholdende 36 ml 30 %'s
15 hydrogenperoxid ved 80°C. Efter omrøring ved 80°C natten over afkøles opløsningen og gøres sur med iseddikesyre, hvorved der opnås 23 g (74%) 1,3-dimethyl-5-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol med smeltepunkt 264 - 266°C.

20

Eksempel 16-a

1-Ethyl-7,8-dihydro-3,5-dimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 16 g (0,083 mol) 3,5-dimethyl-1-
25 ethyl-7-hydroxy-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin og 18,5 g (0,087 mol) phosphorpentachlorid i 120 ml phosphoroxychlorid omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i fem timer. Opløsningen inddampes i vakuum. Inddampningsresten genopløses i ether og perkoleres over neutralt aluminiumoxid, hvorved der opnås 15 g 7-chlor-3,5-dimethyl-1-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, et lavsmeltende, voksagtigt fast stof med smeltepunkt 40-50°C.

15 g (0,07 mol) af denne chlorpyrazolopyrimidin opløses i 100 ml methylen-dichlorid, og en opløsning af
35 20 ml ethylenimin i 30 ml CH₂Cl₂ tilsættes dråbevis ved 0°C. Efter henstand natten over ved stuetemperatur omrøres blandingen med 100 ml mættet, vandig opløsning af NaHCO₃. Det organiske lag fraskilles, tørres over MgSO₄

og inddampes i vakuum, hvorved der opnås 14 g 7-(1-aziridinyl)-3,5-dimethyl-1-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, der har smeltepunkt 66 - 69°C efter udkrystallisation fra petroleumsether.

- 5 14 g (0,065 mol) af den førnævnte aziridin opløses i 150 ml acetone, og der tilsættes 12 g (0,08 mol) natriumiodid. Blandingen omrøres natten over, medens et fast stof udskilles. Den afkølede blanding filtreres, og filterkagen vaskes med mættet NaHCO_3 -opløsning og
10 derpå med vand, hvorved der opnås 8 g (57%) af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 168 - 170°C.

- Fremstilling af 1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-ol.
15

- En opløsning af 108 g (0,05 mol) 1-ethyl-3-methyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonyl-chlorid [J. Med. Chem. 16 1346 (1973)] i 100 ml acetone sættes hurtigt dråbevist til 450 ml kold koncentreret ammoniumhydroxidopløsning
20 under omrøring. Efter en times forløb filtreres blandingen, og produktet vaskes med vand, hvorved der opnås 94 g (95%) 1-ethyl-3-methyl-4-nitropyrazol-5-carboxamid med smeltepunkt 175 - 177°C.

- En blanding af 20 g (0,01 mol) af det førnævnte
25 amid i 150 ml ethanol og 30 ml vand indeholdende 3 ml koncentreret HCl omrøres under opvarmning med tilbagesvaling sammen med 25g jernpulver i tre timer og filtreres varmt under anvendelse af filtercelle. Filtratet indampes i vakuum, hvorved der opnås et lyserødt, fast
30 stof, af 4-amino-1-ethyl-3-methylpyrazol-5-carboxamid, der har smeltepunkt 143 - 145°C efter udkrystallisation fra ethylacetat-petroleumsether. Ved omsætning af denne aminopyrazol med 18 ml eddikesyreanhydrid i 250 ml methylendichlorid fås 18,5 g N-(1-ethyl-5-carboxamido-3-
35 methylpyrazol-4-yl)acetamid med smeltepunkt 248 - 250°C.

18,5 g (0,088 mol) af ovennævnte forbindelse omrøres i 120 ml 1 N natriumhydroxidopløsning ved 90°C i to timer. Den opnåede opløsning afkøles og gøres sur

med 10 ml iseddikesyre. Det faste stof samles ved filtrering og vaskes med vand, hvorved der fås 14 g (83%) 1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol med smp. 220 - 223°C.

5

Eksempel 16-b

7,8-Dihydro-1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En opløsning af 12 g (0,057 mol) 7-chlor-3,5-dimethyl-1-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin i 150 ml methylen-dichlorid behandles med 12 g (0,2 mol) 2-aminoethanol og 8 ml triethylamin og omrøres ved stuetemperatur i 48 timer. Blandingen filtreres, hvorved der opnås 7,6 g (56%) 2-[1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]aminoethanol, som har smeltepunkt 181 - 183 C efter udkrystallisation fra ethylacetat.

6 g, (0,025 mol) af ovennævnte aminoalkohol opvarmes under tilbagesvaling i 1,5 timer i 50 ml phosphoroxychlorid, og opløsningen indampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 75 ml vand og gøres basisk med natriumcarbonat, hvorved der udfældes 4,5 g (81%) af den i overskriften angivne forbindelse, der har smeltepunkt 166 - 168 C efter udkrystallisation fra toluen-petroleumsether.

25

Eksempel 17

7,8-Dihydro-1-ethyl-3,5,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin

En opløsning af 4,2 g (0,02 mol) 7-chlor-3,5-dimethyl-1-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (eksempel 16), 3 ml triethylamin og 5 ml 2-methylaziridin i 100 ml methylen-dichlorid overlades til henstand ved stuetemperatur i 20 timer. Opløsningen vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres (MgSO_4) og indampes i vakuum, hvorved der fås 4 g 1-ethyl-3,5-dimethyl-7-(2-methylaziridinyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en olie, der karakteriseres ved IR og NMR. 4 g (0,017 mol) af aziridinen i 40 ml acetone opvarmes under tilbagesva-

ling i 1,5 timer med 3 g (0,02 mol) natriumiodid. Opløsningen inddampes i vakuum. Inddampningsresten fordeles i 100 ml methyldichlorid og 30 ml 20 %'s natriumcarbonatopløsning. Det organiske lag fraskilles og tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet inddampes i vakuum, hvorved der fås 2,8 g (71%) af den i overskriften angivne forbindelse, som har smeltepunkt 145 - 147°C efter udkrystallisation fra ethylacetat-petroleumsether.

10 Eksempel 18

1,5-Diethyl-7,8-dihydro-3,8-dimethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 14 g (0,068 mol) 1,5-diethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ok og 15 g (0,07 mol) phosphorpentachlorid i 100 ml phosphoroxychlorid omrøres under tilbagesvaling i 5,5 timer og inddampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med 100 ml ether og dekanteres fra noget tjære. Etheropløsningen inddampes i vakuum, og inddampningsresten behandles med 20 100 ml petroleumsether og dekanteres igen fra noget uopløst stof. Petroleumsetheropløsningen inddampes i vakuum, hvorved der fås 14 g olie, som størkner ved henstand.

4,4 g (0,02 mol) af den ovennævnte forbindelse, 25 7-chlor-1,5-diethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin opløses i 75 ml methyldichlorid og behandles med 4 ml triethylamin og 4 ml 2-methylaziridin. Efter henstand ved stuetemperatur i 40 timer vaskes blandingen med en vandig mættet opløsning af natriumhydrogencarbonat, tørres over MgSO_4 og inddampes i vakuum, hvorved der fås 30 4,4 g 1,5-dimethyl-3-methyl-7-[N-(2-methyl)aziridinyll]-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en olie, der er karakteriseret ved dens NMR-spektre.

4,4 g (0,018 mol) af ovennævnte aziridin opvarmes 35 under tilbagesvaling i 75 ml acetone med 4 g natriumiodid i 1,5 timer. Blandingen fordeles i 100 ml methyldichlorid og 25 ml vand. Det organiske lag fraskilles, tørres over MgSO_4 og inddampes i vakuum, hvorved

der fås 4 g af et fast stof. Produktet omkrystalliseres i acetonitril, hvorved der fås 2,4 g af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 120°C.

- 5 Fremstilling af 1,5-diethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-ol.

Ved behandling af en suspension af 21,8 g (0,13 mol) 4-amino-1-ethyl-3-methylpyrazol-5-carboxamid (eksempel 16-a) i 300 ml methyldichlorid med 13 g (0,14 mol) propionylchlorid i nærværelse af 20 ml triethylamin fås 20 g (69%) N-[4-(5-carboxamido-1-ethyl-3-methylpyrazolyl)propionamid] med smeltepunkt 229 - 231 C. Ved omsætning af 19,5 g (0,087 mol) af dette amid med 120 ml 1 N natriumhydroxidopløsning ved 90°C i 2,5 ti-
15 mer, efterfulgt af syrning med 12 ml iseddikesyre fås 16,5 g (92%) 1,5-diethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol med smeltepunkt 192 - 194°C.

Eksempel 19

- 20 7,8-Dihydro-3,5,8-trimethyl-1-n-propyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 9,6 g (0,047 mol) 3,5-dimethyl-1-n-propyl[4,3-d]pyrimidin-7-ol og 10 g (0,05 mol) phosphorpentachlorid i 80 ml phosphoroxychlorid omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 4,5 timer og ind-
25 dampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 150 ml methyldichlorid og omrøres godt med 100 ml mættet NaHCO₃-opløsning. Den organiske opløsning fraskilles, tørres over MgSO₄ og inddampes i vakuum. Olien omrøres
30 med 50 ml petroleumsether, filtreres fra uopløst stof og inddampes i vakuum, hvorved der fås 9 g (82%) 7-chlor-3,5-dimethyl-1-n-propyl-[4,3-d]pyrimidin i form af en olie.

9 g, (0,04 mol) af den ovennævnte chlorforbindelse opløses i 150 ml methyldichlorid og behandles ved
35 10°C med 8 ml triethylamin og 10 ml 2-methylaziridin. Man lader blandingen henstå ved stuetemperatur i 20 timer, og den omrøres derpå med 100 ml mættet, vandig

NaHCO₃-opløsning og indampes i vakuum, hvorved der fås 8 g (81%) 3,5-dimethyl-7-[N-(2-methyl)-aziridinyl]-1-n-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin i form af en olie, der karakteriseres ved dens IR-og NMR-spektre.

- 5 8 g (0,032 mol) af den ovennævnte aziridin opvarmes under tilbagesvaling i 50 ml acetone med 6 g (0,04 mol) natriumiodid i 1,5 timer og indampes i vakuum. Inddampningsresten fordeles i 100 ml methylenchlorid og 30 ml vand. Det organiske lag fraskilles, 10 tørres over MgSO₄ og indampes i vakuum. Det faste stof udrives med hexan, hvorved der fås 5,1 g (63%) af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 85 - 90°C.

- 15 Fremstilling af 3,5-dimethyl-1-n-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ol.

- 46 g (0,2 mol) 3-methyl-4-nitro-1-n-propyl-pyrazol-5-carbonyl-chlorid[J. Med. Chem., 16 1346 (1973)] i 50 ml acetone sættes langsomt til 250 ml kold (5°C) koncentreret ammoniumhydroxidopløsning. Blandingen filtreres, hvorved der fås 33 g (79%) 3-methyl-4-nitro-1-n-propylpyrazol-5-carboxamid, med smeltepunkt 136 - 138°C. 33 g (0,15 mol) af amidet omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i 100 ml phosphoroxychlorid i 2,5 timer 25 og indampes i vakuum. Inddampningsresten omrøres i 250 ml isvand, hvorved der efter filtrering fås 25,5 g (86%) 5-cyano-3-methyl-4-nitro-1-n-propylpyrazol. 25 g (0,013 mol) af denne nitropyrazol opløses i 350 ml iseddikesyre og behandles ved 95°C portionsvis med 12 g 30 jernfilspåner og 20 ml vand. Efter omrøring under opvarmning med tilbagesvaling i tre timer filtreres blandingen, og filtratet koncentrerer i vakuum. Koncentratet ekstraheres med methylen-dichlorid, og den organiske ekstrakt behandles med 20 ml eddikesyreanhydrid og opvarmes under tilbagesvaling i to timer. Den afkølede 35 blanding omrøres med mættet, vandig NaHCO₃-opløsning, og det organiske lag tørres (MgSO₄) og indampes i vakuum, hvorved der fås 16,5 g N-(5-cyano-3-methyl-1-n-

propyloyrazol-4-yl)acetamid med smp. 129 - 131°C.

16 g (0,085 mol) af ovennævnte acetamid sættes portionsvis under omrøring ved 80°C til en opløsning, der er fremstillet ved at sætte 24 ml 30%'s hydrogenperoxid
5 til 200 ml vand indeholdende 6 g (0,015 mol) natriumhydroxid. Efter omrøring ved 80°C i fem timer afkøles blandingen, gøres sur med eddikesyre og filtreres, hvorved der fås 11,6 g (66%) af den i overskriften angivne forbindelse med smp. 196 - 198°C.

10

Eksempel 20

7,8-Dihydro-3,5 ,8-trimethyl-1-(2,2,2-trifluorethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

En blanding af 10 g (0,04 mol) 7,8-dihydro-3,5-
15 dimethyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on og 9 g (0,045 mol) phosphorpentachlorid i 100 ml phosphoroxychlorid omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i seks timer og inddampes i vakuum. Inddampningsresten omrøres i 150 ml ether og dekanteres fra
20 uopløst stof. Etheropløsningen indampes i vakuum, og indampningsresten behandles med 150 ml petroleumsether, og opløsningen dekanteres igen fra uopløst stof. Ved indampning af opløsningen fås 8,5 g 7-chlor-3,5-dimethyl-1-(2,2,2-trifluor-ethyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin med smp. 70°C.
25

En opløsning af 4,6 g (0,0175 mol) af denne chlorpyrimidin, 3 ml triethylamin og 3 ml 2-methylaziridin i 100 ml methyldichlorid overlades til henstand ved stuetemperatur i 40 timer. Opløsningen vaskes med
30 mættet opløsning af natriumhydrogencarbonat, tørres over magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der fås 3,5 g 3,5-dimethyl-7-(2-methyl-aziridiny1)-1-(2,2,2-trifluorethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin i form af en olie. 3,5 g af denne olie opvarmes under tilbagesvaling i to timer i 50 ml acetone sammen med 3 g natriumiodid og indampes i vakuum. Inddampningsresten behandles med 25 ml vand og ekstraheres med methyldichlorid, hvorved der fås 3,5 g olie. Ved chromatografi
35

af olien over silicagel i acetonitril fås 1,3 g af den i overskriften angivne forbindelse, som har smp. 91 - 95°C efter udkrystallisation fra ether.

- 5 Fremstilling af 7,8-dihydro-3,5-dimethyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

En blanding af 100 g (0,35 mol) af trichlor-methansulfonatesteren af 2,2,2-trifluorethanol [J. Med. Chem. 16 1354 (1973)] og 55 g (0,35 mol) ethyl-3-methylpyrazolo-5-carboxylat opvarmes til 150-155°C i to timer. Den afkølede (70°C) smelte hældes under omrøring i 400 ml ether, 80 ml koncentreret ammoniumhydroxidopløsning og 150 g is. Etherlaget fraskilles og destilleres, hvorved der fås 48 g med kogepunkt 100 - 110°/11 mm. Esteren omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i to timer i 175 ml ethanol og 40 ml vand, indeholdende 14 g kaliumhydroxid, og inddampes i vakuum. Inddampningsresten opløses i 60 ml vand og gøres sur med koncentreret HCl, hvorved der fås 32 g (72%) 1-(2,2,2-trifluorethyl)-3-methylpyrazol-5-carboxylsyre med smp. 135 - 139°C.

22 g (0,11 mol) af ovennævnte syre sættes portionsvis ved 70 - 90°C under omrøring til en syreblanding, der er fremstillet ved at sætte 30 ml koncentreret svovlsyre til 15 ml 90 %'s salpetersyre. Efter omrøring i to timer ved 95° hældes blandingen i 75 g is. Det samlede bundfald tørres, hvorved der fås 23 g 1-(2,2,2-trifluorethyl)-3-methyl-4-nitropyrazol-5-carboxylsyre, med smeltepunkt 135 - 138°C. 23 g (0,09 mol) af denne nitro-syre blandes med 21 g (0,1 mol) phosphorpentachlorid og opvarmes på dampbad i 2,5 timer, filtreres og inddampes i vakuum, hvorved der opnås 20 g 1-(2,2,2-trifluorethyl)-3-methyl-4-nitropyrazol-5-carbonylchlorid i form af en olie. 20 g af syrechloridet i 30 ml acetone sættes dråbevis til 130 ml kold koncentreret ammoniumhydroxidopløsning, og blandingen filtreres efter omrøring i en time, hvorved der fås 16 g 3-methyl-4-nitro-1-(2,2,2-trifluorethyl)-5-pyrazolcarboxamid, der har

smeltepunkt 205 - 207°C. efter udkrystallisation fra ethylacetat.

En blanding af 16 g (0,063 mol) 3-methyl-4-nitro-1-(2,2,2-trifluorethyl)-5-pyrazolcarboxamid og 18 g jernpulver i 120 ml ethanol, 2 ml koncentreret saltsyre og 18 ml vand omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i tre timer. Blandingen filtreres varmt, og filtratet indampes i vakuum. En prøve af aminen smelter ved 170 - 172°C efter udkrystallisation fra ethylacetat. Den resterende del af aminproduktet omrøres i 100 ml methylen-dichlorid, og der tilsættes 12 ml eddikesyreanhydrid. Efter omrøring natten over fortyndes blandingen med petroleumsether og filtreres, hvorved der fås 14,5 g (87%) produkt med smeltepunkt 250 - 252°C.

14,4 g (0,054 mol) af dette amid omrøres i 100 ml 1 N natriumhydroxidopløsning i tre timer ved 80 - 90°C. Opløsningen afkøles og gøres sur med eddikesyre, hvorved der udfældes 12,4 g (92%) 7,8-dihydro-3,5-dimethyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-7-on med smeltepunkt 276 - 279°C.

Eksempel 21

1,3,5,8-Tetramethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]-pyrimidin.

En blanding af 2,4 g (0,011 mol) 7,8-dihydro-1,3,5,8-tetramethyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-e]-pyrimidin og 5,6 g (0,022 mol) chloranil i 400 ml xylen omrøres under opvarmning med tilbagesvaling i fire timer. Den varme blanding ekstraheres med to 150 ml-portioner af 1 N natriumhydroxidopløsning. Det organiske lag fraskilles, filtreres, tørres over MgSO_4 og indampes i vakuum. Den faste indampningsrest omrøres i ether, hvorved der fås 1,2 g (50%) af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 198 - 200°.

Eksempel 22

1,3,5,7,8-Pentamethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]-pyrimidin.

5 En blanding af 9,5 g (0,05 mol) 7-chlor-1,3,5-trimethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (eksempel 3), 10 g (0,075 mol) 3-amino-2-butanon, ethylenketal, og 14 ml triethylamin i 30 ml dimethylformamid omrøres ved 50 - 55°C i 24 timer. Blandingen indampes i vakuum, og ind-
10 dampningsresten opløses i methyldichlorid og vaskes med ammoniumhydroxidopløsning. Det organiske lag tørres over $MgSO_4$ og indampes i vakuum. Inddampningsresten udkrystalliseres fra petroleumsether, hvorved der fås 12,6 g (87%) 1,3,5-trimethyl-N-[1-(2-methyl-1,3-dioxo-
15 lan-2-yl)ethyl]-1H-pyrazol[4,3-d]-pyrimidin-7-amin med smeltepunkt 101 - 103°C.

10,5 g (0,036 mol) af denne forbindelse opvarmes i 60 ml koncentreret svovlsyre på dampbad i 0,5 timer. Den afkølede opløsning sættes langsomt under omrøring
20 til en blanding af 150 g is, 150 ml koncentreret NH_4OH og 400 ml methyldichlorid. Det organiske lag fra- skilles og tørres over $MgSO_4$. Ved afdampning af opløs- ningsmidlet fås 2,5 g produkt, som har smeltepunkt 170 - 173°C efter udkrystallisation fra acetonitril eller
25 ethylacetat.

Eksempel 23

5,6,7,8-Tetrahydro-5-ethyl-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo- [1,2-c]pyrazolo[3,4-e]pyrimidin.

30 15,2 g (0,08 mol) p-Toluensulfonsyre-monohydrat sættes portionsvis under omrøring til 6 g (0,08 mol) 1,2-diaminopropan under nitrogen. Til den opnåede smelte (ca. 100°C) sættes portionsvis 12,6 g (0,076 mol) 5-cyano- 1,3-dimethyl-4-nitro-pyrazol (smp. 93°C). Blandingen
35 omrøres og opvarmes til 120°C, og der tilsættes 25 ml o-dichlorbenzen. Omrøringen fortsættes ved 120 - 130°C i 0,5 timer og derpå ved 160°C i tre timer. Den afkølede blanding ekstraheres med 75 ml 3 N NCl . Den vandige

ekstrakt gøres stærkt basisk med et stort overskud af koncentreret NH_4OH , og blandingen ekstraheres grundigt med methylenchlorid. Ved inddampning af ekstrakten fås 14,3 g (84%) 2-(1,3-dimethyl-4-nitropirazol-5-yl)-5 4-methylimidazolin med smp. 98 - 101°.

9 g (0,04 mol) af den ovennævnte nitroforbindelse reduceres ved opvarmning under tilbagesvaling med 14 g jernpulver i 150 ml 90% ethanol, indeholdende 1 ml koncentreret HCl, i tre timer. Blandingen filtreres og 10 inddampes, hvorved der fås 7,8 g 5-(4,5-dihydro-4(eller5)-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-dimethyl-1H-pirazol-4-amin i form af hydrochloridsaltet med smp. 243 - 245°C.

7,5 g (0,038 mol) af ovennævnte amin opløses i 75 ml absolut ethanol og opvarmes under tilbagesvaling i 16 15 timer med 4,5 g (0,07 mol) propionaldehyd under nitrogen. Blandingen inddampes i vakuum, og inddampningsresten udkrystalliseres fra acetonitril, hvorved der fås 1,9 g (22%) af den i overskriften angivne forbindelse i form af dihydratet med smeltepunkt 186 - 188°C.

20

Eksempel 24

5-Ethyl-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pirazolo[3,4-e]-pyrimidin.

35 g mangandioxid tørres ved omrøring i 250 ml to- 25 luen under opvarmning med tilbagesvaling med en vandfraskiller i en til to timer. Der tilsættes 4 g (0,017 mol) 7,8-dihydro-5-ethyl-1,3,8-trimethyl-1H-imidazo[1,2-c]pirazolo[3,4-e]pyrimidin fra eksempel 12, og blandingen omrøres under tilbagesvaling i fire timer. Blandingen fil- 30 treres, og filtratet koncentrerer i vakuum. Den opnåede suspension fortyndes med petroleumsether og filtreres, hvorved der fås 2,7 g (68%) af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 182 - 183°C.

35

Eksempel 25

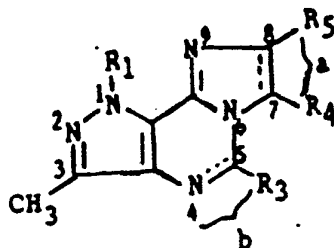
1,3,5,8-Tetramethyl-1H-imidazo[1,2-c]pyrazolo[3,4-e]-
pyrimidin.

- 5 2,4 g (0,011 mol) 7,8-Dihydro-1,3,5,8-tetrame-
thyl-1H-imidazo[1,2-c]-pyrazolo[3,4-c]pyrimidin oxideres
med 25 g mangandioxid i 150 ml toluen, opvarmet under
tilbagesvaling, under anvendelse af den i eksempel 24
angivne fremgangsmåde, hvorved der fås 1,2 g (50%) af
10 den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt
197 - 199°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazo-
pyrazolo-pyrimidiner med den almene formel I

15



I

20

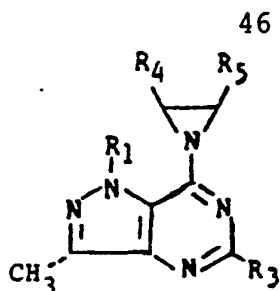
hvor de stiplede linier "a" og "b" betyder eventuelle
dobbeltbindinger, forudsat at "a" ikke er en dobbeltbin-
ding, når "b" ikke er en dobbeltbinding, og

- 25 R_1 er (C_1-C_6) alkyl eller trifluor- (C_1-C_6) alkyl,
 R_3 er H, (C_1-C_6) alkyl eller cyclopropyl,
 R_4 og R_5 er H eller methyl, hvorhos når "a" betyder en
enkeltbinding, kan R_4 være H/H, og R_5 er di- (C_1-C_6) -
alkyl, eller R_5 kan være H/H, og R_4 er di- (C_1-C_6) -
30 alkyl,

eller farmaceutisk acceptable salte deraf,
k e n d e t e g n e t ved, at

- a) til fremstilling af en forbindelse med formlen
I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en
35 dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel V

5

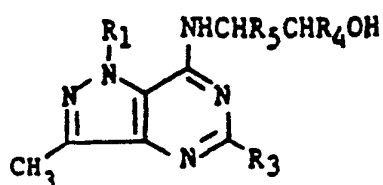


V

hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, behandles med en anion valgt blandt iodid og azid, eller

b) til fremstilling af en forbindelse med formelen
 10 I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel VI

15

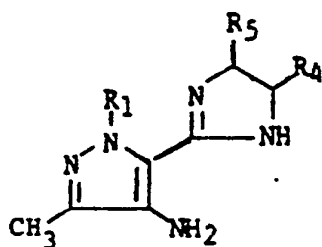


VI

hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, behandles med et uorganisk halogeneringsmiddel, eller

c) til fremstilling af en forbindelse med formelen
 20 I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel VIII

25

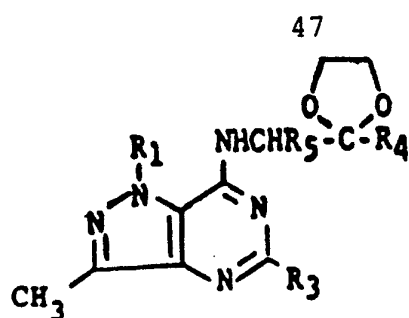


VIII

behandles med en orthoester med formelen $R_3C(OR)_3$, hvor
 30 R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, og R er alkyl med 1-6 C-atomer, eller

d) til fremstilling af en forbindelse med formelen
 I, hvor "a" betyder en dobbeltbinding, og "b" betyder en
 dobbeltbinding, en forbindelse med den almene formel XVI
 35

5



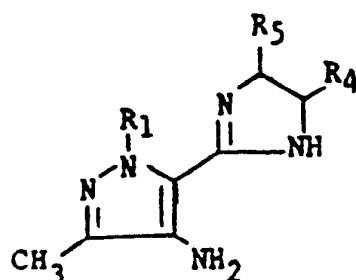
XVI

hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, behandles med en syre, eller

10 e) til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor "a" betyder en dobbeltbinding, og "b" betyder en dobbeltbinding, en forbindelse med formelen I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en dobbeltbinding, oxideres, eller

15 f) til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor "a" betyder en enkeltbinding, og "b" betyder en enkeltbinding, en forbindelse med den almene formel VIII

20



VIII

25 behandles med et aldehyd med formelen $R_3\text{CHO}$, hvor R_1 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor defineret, og at, om ønsket, den fremstillede forbindelse overføres i et salt deraf.