

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 155323 B



(21) Patentansøgning nr.: 3691/85

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 231/56

(22) Indleveringsdag: 14 aug 1985

(24) Løbedag: 26 jun 1979

(41) Alm. tilgængelig: 14 aug 1985

(44) Fremlagt: 28 mar 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2682/79

(30) Prioritet: 22 jan 1979 US 5064 15 mar 1979 US 20559

(71) Ansøger: \*ELI LILLY AND COMPANY; 307 East McCarty Street; Indianapolis; Indiana 46204, US

(72) Opfinder: Nicholas James \*Bach; US, Edmund Carl \*Kornfeld; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

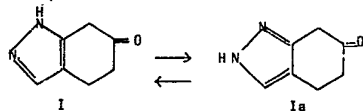
(54) d,1-6-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazol til brug som mellemprodukt ved fremstilling af tautomere aminosubstituerede 4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazoler

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3691-85

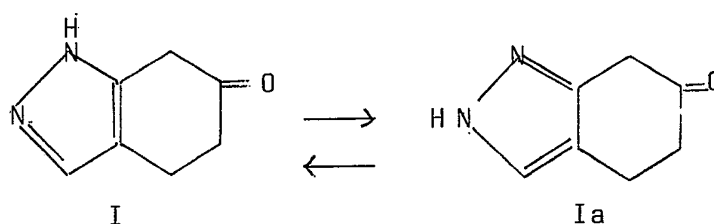
Den tautomere forbindelse d,1-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazol med formlerne



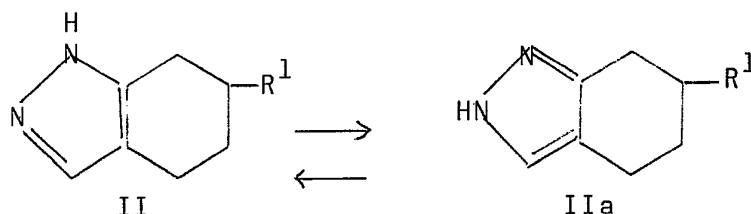
er nyttige som mellemprodukt ved fremstilling af tautomere aminosubstituerede 4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazoler eller syreadditionssalte deraf til anvendelse som dopamin-agonister ved behandling af Parkinson's sygdom eller til anvendelse som prolactin-inhibitorer.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

Den foreliggende opfindelse angår et hidtil ukendt mellemprodukt til fremstilling af tautomere aminosubstituerede 4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazoler. Nærmere bestemt er mellemproduktet ifølge opfindelsen den tautomere forbindelse d,1-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazol med formlerne



Mellemproduktet ifølge opfindelsen er som nævnt nyttigt ved fremstilling af tautomere aminosubstituerede 4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazoler. Disse forbindelser har de almene formler



hvor  $R^1$  betegner den substituerede aminogruppe  $N(R^2)_2$ , hvor hver af  $R^2$ -grupperne, som er ens, betegner allyl, methyl, ethyl eller n-propyl. Forbindelserne II (eller IIa) samt de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf er nyttige som dopamin-agonister ved behandling af Parkinson's sygdom, ligesom de kan anvendes til inhibering af prolactin-udskillelsen som beskrevet i DK fremlæggelsesskrift nr. 149 848.

Det omhandlede mellemprodukt angivet ved formlerne I og Ia er en tautomer forbindelse, hvilket vil sige, at de to isomere i opløsning findes i en dynamisk ligevægt, idet det indbyrdes mængdeforhold i blandingen afhænger af såvel omgivelserne som elektronkræfterne i

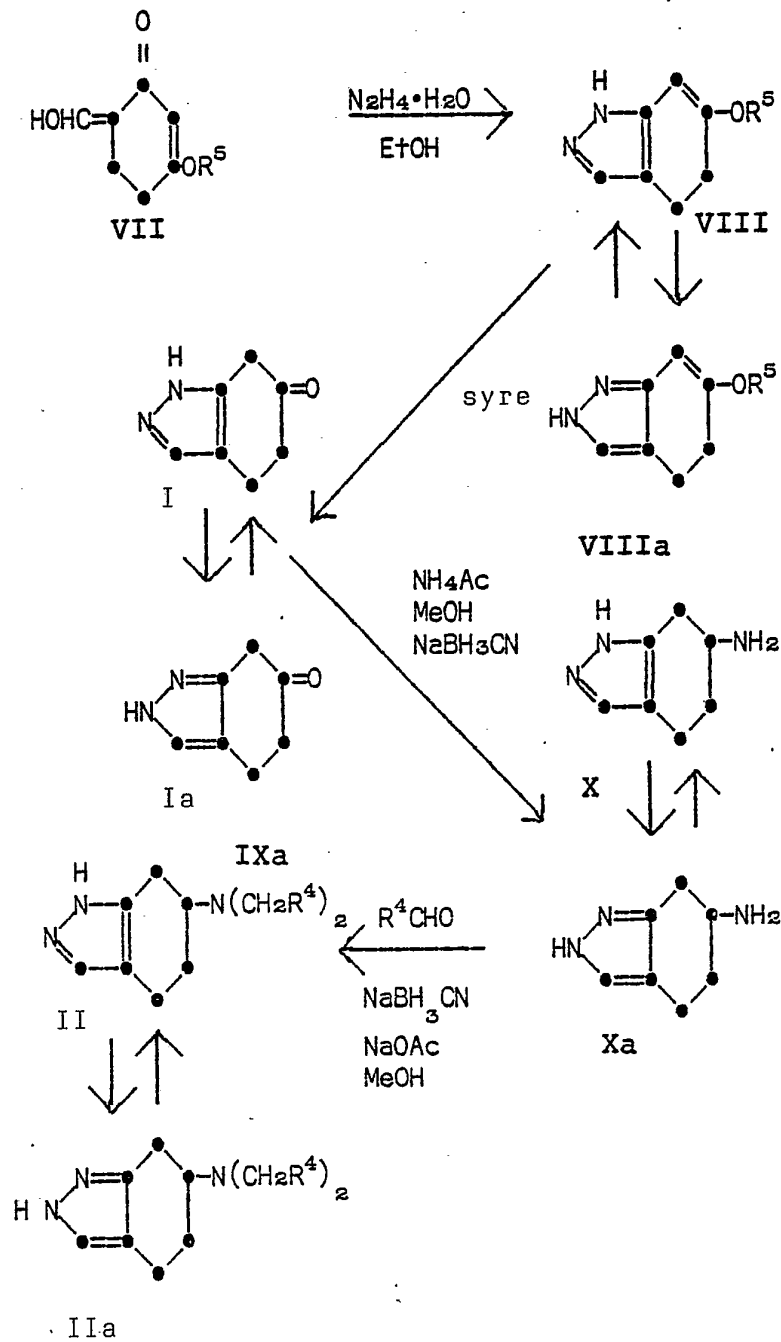
mediet.

Formel I repræsenterer en 1H-indazol, og formel Ia repræsenterer en 2H-indazol.

5 Tilstedeværelsen af substituenten (=O) på C-6 i indazol-ringen frembringer et asymmetrisk center i molekylet. De tautomere forbindelsen med formlerne I og Ia omfatter således hver to optiske isomere, der optræder som et d,l-par eller som et racemat. Et sådant d,l-par kan opdeles i sine optiske antipoder  
10 ved metoder, der er velkendte for fagmanden.

Den samlede syntese­gang, hvorunder det omhandlede mellemprodukt med formel I (Ia) optræder, til fremstilling af tautomere aminosubstituerede 4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-indazoler er vist ved det  
15 efterfølgende reaktionsskema:

## REAKTIONSSKEMA



I det ovenfor viste reaktionsskema betegner  $R^5$  alkyl med 1-3 carbonatomer eller benzyl.  $R^4$  betegner H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  eller  $\text{CH}=\text{CH}_2$ .

Ifølge reaktionsskemaet omsættes en 3-enoether-6-hydroxymethylen-2-cyclohexanon, f.eks. 3-ethoxy-6-hydroxymethylen-2-cyclohexanon, fremstillet som beskrevet af Wenkert et al. i J. Org. Chem. 27, 2278  
5 (1962), med hydrazinhydrat i et fælles inert opløsningsmiddel, såsom ethanol, hvorved man opnår d,l-ethoxy-4,5-dihydro-1H-imidazol (VIII) og dennes 2H-tautomer (VIIIa). Dette mellemprodukt er ligeledes hidtil ukendt. Ved hydrolyse med en syre, fortrinsvis en  
10 stærk, kraftig ioniseret syre, såsom p-toluensulfonsyre, trifluoreddikesyre eller saltsyre, opnås det omhandlede mellemprodukt d,l-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (I) og dennes 2H-tautomer (Ia). En reduktiv aminering af denne oxo-forbindelse med ammonium-  
15 acetat og natriumcyanohydrid, eller med et andet metalhydrid med en tilstrækkelig reducerende virkning, i nærværelse af et inert opløsningsmiddel giver den tilsvarende d,l-6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (X) og dennes 2H-tautomer (Xa).

20 Slutprodukterne med formel II (IIa) fås ved reduktiv alkylering af 6-amino-forbindelsen (X og Xa) med et aldehyd  $R^4CHO$  i nærværelse af et reducerende metalhydrid, såsom natriumcyanoborhydrid, i et inert opløsningsmiddel.

25 Opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

#### EKSEMPEL 1

Fremstilling af d,l-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol og d,l-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol

30 En blanding af 3,2 g d,l-6-ethoxy-4,5-dihydro-1H-inda-

zol og dennes 2H-tautomer i 150 ml 1N saltsyre blev omrørt ved omgivelsestemperatur under en nitrogenatmosfære i 1,25 timer. Tyndtlagschromatografi viste tilstedeværelse af en ny betydende plet, som ikke svarede til udgangsmaterialet. Et IR-spektrum af denne betydende plet viste absorption ved  $1710\text{ cm}^{-1}$ , hvilket påviste dannelsen af en ketogruppe. Reaktionsblandingen blev mættet med fast natriumhydrogencarbonat, og den vandige basiske blanding blev ekstraheret flere gange med chloroform. De samlede chloroformopløsninger blev vasket med mættet vandigt natriumchlorid og derefter tørret. Ved afdampning af chloroformen opnåedes en rest, som blev opløst i chloroform og chromatograferet over 30 g fluorisil, idet der som eluent blev anvendt chloroform indeholdende 2 pct. methanol. De fraktioner, der viste sig at indeholde d,1-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol og d,1-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol, blev kombineret og opløst i methanol. Der tilsattes 0,7 ml methansulfonsyre, og den resulterende blanding blev fortyndet til et volumen på omkring 125 ml med ether. Opløsningen blev afkølet, og de flygtige bestanddele blev fjernet ved inddampning i vacuum. Inddampningsresten blev opløst i ethanol, og ethanolopløsningen blev fortyndet med vand. Ved afkøling dannedes en olie, som blev genopløst i ethanol. Der tilsattes ether indtil en begyndende dannelse af bundfald, og man lod blandingen afkøle. Herved opnåedes krystallinsk d,1-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-(og 2H)-indazolmethansulfonat, som smeltede ved 95-105 °C efter omkrystallisation fra en blanding af ether og ethanol.

Udbytte: 1,86 g.

Analyse beregnet: C 41,37 - H 5,21 - N 12,06 - S 13,81  
fundet : C 41,57 - H 5,38 - N 11,77 - S 13,53.

EKSEMPEL 2Fremstilling af d,l-6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol og d,l-6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol

8 g d,l-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-hydrochlorid plus hydrochloridet af den 2H-tautomere (dannet ved metatase ud fra det i eksempel 1 fremstillede methansulfonat) samt 30 g ammoniumacetat blev opløst i 400 ml methanol, hvortil der blev sat 2,9 g natriumcyanoborhydrid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur under en nitrogeantomsfære i omkring 1 dag, hvorefter den blev udhældt i et overskud af 1N saltsyre. Den vandige fase blev ekstraheret med ether, og etherekstrakten blev borthældt. Derpå blev den vandige fase gjort basisk med fortyndet vandigt natriumhydroxid, og der ekstraheredes flere gange med en blanding af chloroform og isopropanol. De organiske ekstrakter blev kombineret og vasket med mættet vandigt natriumchlorid, hvorefter de blev tørret. Ved inddampning af opløsningsmidlet opnåedes en inddampningsrest bestående af d,l-6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol og d,l-amino-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol. Inddampningsresten blev opløst i 200 ml ethanol, og ethanolopløsningen blev dråbevis under omrøring sat til 7,7 ml 12N saltsyre. Den resulterende blanding blev koncentreret i vacuum til opnåelse af en ligevægtsblanding af d,l-5-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-dihydrochlorid og d,l-6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-dihydrochlorid, der smeltede ved 275-280 °C under dekomponering efter omkrystallisation fra ethanol. Udbytte 4,20 g.

Analyse beregnet: C 40,02 - H 6,24 - N 20,00  
fundet : C 39,74 - H 6,04 - N 19,80.

EKSEMPEL 7

d,l-6-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-(og 2H)-indazol,  
fremstillet som beskrevet i eksempel 2, alkyleredes  
med propionaldehyd og natriumcyanoborhydrid til op-  
5 nåelse af d,l-6-di-(n-propyl)amino-4,5,6,7-tetra-  
hydro-1H-(og 2H)-indazol. Denne frie base var en  
ikke-krystallinsk, glasagtig forbindelse. Massespek-  
trets molekularion (M+) fandtes ved m/e 221.

P a t e n t k r a v :

-----

- 10 Mellemprodukt til brug ved fremstilling af tautomere  
aminosubstituerede 4,5,6,7-tetrahydro-1H-(eller 2H)-  
indazoler, k e n d e t e g n e t ved, at det er d,l-  
6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol og dennes 2H-  
tautomere med formlerne

