



**NORGE**

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 167288

(51) Int. Cl.<sup>8</sup> C 07 D 487/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. **880339**

(22) Inngivelsesdag 26.01.88

(24) Løpedag 26.01.88

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. ---

(85) Videreføringsdag ---

(41) Alment tilgjengelig fra 28.07.88

(44) Utlegningsdag 15.07.91

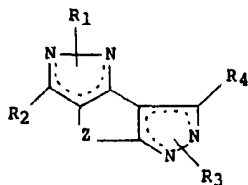
(71)(73) Søker/Patenthaver **MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.**, (72) Oppfinner **MICHAEL E. LE TOURNEAU**, Indianapolis, IN, **NORTON P. PEET**, Cincinnati, OH, US  
2110 East Galbraith Road,  
Cincinnati, OH 45215, US

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 27.01.87. US, nr 007305.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive dipyrazoler.**

(57) Sammendrag En ny gruppe av forbindelser av følgende generelle formel:

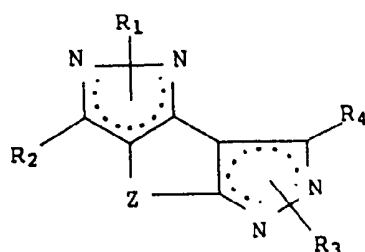


hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  hver uavhengig er hydrogen eller methyl hvori  $R_1$  og  $R_3$  er anordnet på ett av nitrogenene i deres respektive ringer hvor det andre nitrogen da er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; de stiplede linjer indikerer nærvær av to konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingene bestemmes av posisjonen av  $R_1$  eller  $R_3$ -substituentene;  $Z$  er  $-\text{CH}=\text{CH}-$  eller  $-\text{C}_n\text{H}_{(2n-q)}(\text{CH}_3)_q-$  hvori  $n$  er 1, 2 eller 3;  $q$  er 0, 1 eller 2 og  $\text{C}_n\text{H}_{(2n-q)}$  er rettkjedet alkylen, utviser terapeutisk aktivitet.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patentsøknad, publ. nr. 23633, Chemical Abstracts, vol 94, 1981, 3959 W.

- Foreliggende oppfinnelse er rettet mot fremstilling av en gruppe av forbindelser som er avvekslende ethylerte og avvekslende hydrogenerte benzodipyrasoler, cykloheptadipyrasoler og cyklopentadipyrasoler. Nærmere bestemt angår oppfinnelsen en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel



- hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  hver uavhengig er hydrogen eller methyl  
hvor  $R_1$  og  $R_3$  er anordnet på ett av nitrogenene i deres respektive ringer hvor det andre nitrogen da er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; de stiplede linjer indikerer nærvær av to konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingen bestemmes av posisjonen av  $R_1$ - eller  $R_3$ -substituentene; Z er  $-CH=CH-$  eller  $-[C_nH_{(2n-q)}(CH_3)_q]-$  hvor  $n$  er 1, 2 eller 3;  $q$  er 0, 1 eller 2; og  $C_nH_{(2n-q)}$  er et rettkjedet alkylen; og farmasøytisk akseptable salter derav.

- Med rettkjedet alkylen menes et alkylen inneholdende ingen sidekjeder mellom de fri valenser. Slike alkylener er spesifikt eksemplifisert ved metylen, ethylen og trimetylen. Disse alkylener kan være substituert med gruppen  $(CH_3)_q$  som angitt tidligere. Foreliggende oppfinnelse angår ennvidere farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av de ovenfor angitte forbindelser.

- Syreaddisjonssalter av de ovenfor angitte forbindelser med farmasøytisk akseptable syrer er ekvivalente med aminene for oppfinnelsens formål. Eksempler på slike salter er saltene med uorganiske syrer slik som for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende syrer; med organiske carboxylsyrer slik som f.eks. eddiksyre, propionsyre, glycolsyre, melkesyre, pyruvsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre,

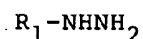
167288

2

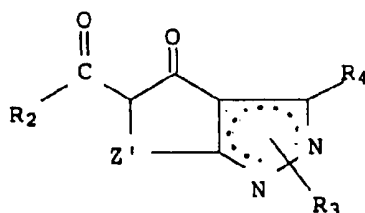
• eplesyre, vinsyre, sitronsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre og dihydroxymaleinsyre, benzoesyre, fenyl-eddiksyre, 4-aminobenzoesyre, 4-hydroxybenzoesyre, anthranilsyre, kanelisyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, 2-fenoxibenzoesyre, 2-acetoxybenzoesyre, mandelsyre og lignende syrer, og med organiske sulfonsyrer slik som methansulfonsyre og p-toluensulfonsyre.

Særlig foretrukne forbindelser er 1,6-dihydro-2,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol og 1,4,5,6-tetrahydro-1,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol.

Analogifremgangsmåten er kjennetegnet ved at et hydrazin av formel



hvor  $R_1$  er hydrogen eller methyl, omsettes med et 1,3-diketon av formel



hvor  $R_2$  og  $R_3$  hver uavhengig er hydrogen eller methyl og  $R_4$  er hydrogen, methyl eller benzyl hvor  $R_4$  er anordnet på ett av nitrogenene i pyrazolringen hvor det andre nitrogen er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; den stiplede linje indikerer nærvær av to konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingene er bestemt av posisjonen av  $R_3$ -substituenten; og  $Z'$  er  $-[C_nH_{(2n-q)}(CH_3)_q]-$  hvor  $n$  er lik 1, 2 eller 3, og  $q$  er 0, 1 eller 2; i et inert løsningsmiddel under oppvarming, eventuelt etterfulgt av (a) behandling av produktet hvor  $R_3$  er benzyl med natrium i flytende ammoniakk under dannelse av det tilsvarende produkt hvor  $R_3$  er hydrogen; (b) når  $R_1$  eller  $R_3$  er hydrogen, eventuell behandling av produktet med natriumhydrid og methyljodid i et inert løsnings-

- middel slik som dimethylformamid, under dannelse av de tilsvarende forbindelser hvori  $R_1$  eller  $R_3$  er methyl; (c) når  $Z'$  er  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , dehydrogenering av produktet under anvendelse av palladium på carbon-katalysator under dannelse av produktet
- 5 hvor  $Z$  er  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , og at en erholdt forbindelse om ønsket omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Omsetningen utføres under oppvarming i et inert løsningsmiddel slik som en alkohol, hvor methanol er foretrukket. Når  $R_3$  er benzyl, behandles produktet

10 med natrium i flytende ammoniakk under dannelse av det tilsvarende produkt hvori  $R_3$  er hydrogen. Når  $R_1$  eller  $R_3$  er hydrogen behandles produktet eventuelt ytterligere med natriumhydrid og methyljodid i et inert løsningsmiddel slik som dimethylformamid, under dannelse av de tilsvarende forbindelser hvori  $R_1$

15 eller  $R_3$  er methyl. Når fremgangsmåten gir en blanding av produkter med substitusjon på det ene eller andre nitrogen i de angjeldende ringer, separeres den resulterende blanding ved krystallisasjon eller kromatografi. Når  $Z'$  er  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , kan produktet eventuelt ytterligere dehydrogeneres under anvendelse

20 av palladium eller carbonkatalysator under dannelse av produktet hvori  $Z$  er  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

Når  $R_1$  i hydrazinutgangsmaterialet er methyl, kan reaksjonen gi et enkelt produkt eller kan gi en blanding av to produkter med methylsubstituenten på den ene eller andre av

25 de to nitrogener i den nylig dannede (pyrazol)-ring. Når en slik blanding av produkter erholdes kan de individuelle rene forbindelser erholdes ved standardprosedyrer slik som krystallisering eller kromatografi.

Det ovenfor angitte diketonutgangsmateriale enoliseres

30

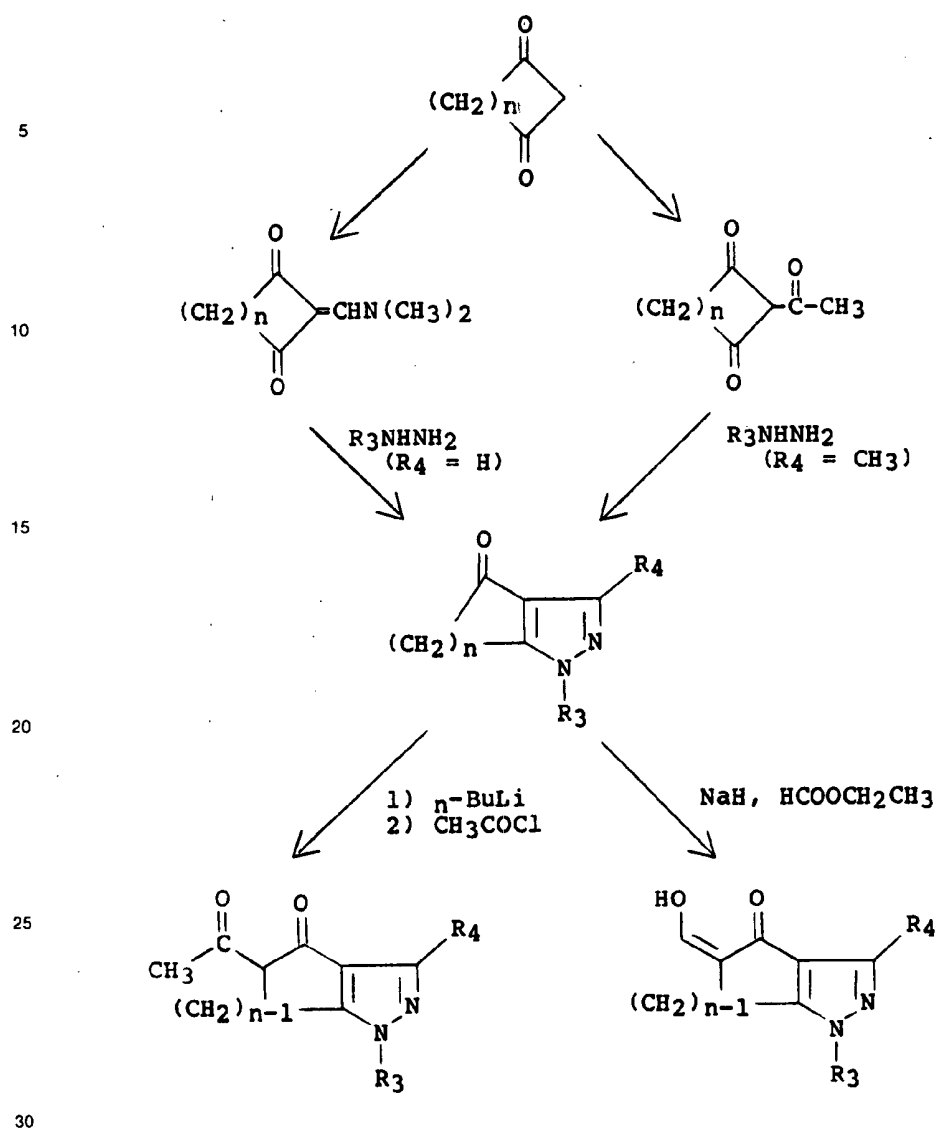
lett, slik at eksempelvis når  $R_2$  er hydrogen kan  $R_2\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}$ -gruppen eksistere i den alternative hydroxymethylenform ( $\text{HOCH}=\text{}$ ) og en slik hydroxymethylenform kan være foretrukket.

Fremstillingen av pyrazolo-1,3-diketonene anvendt som

35 utgangsmateriale kan oppsummeres ved følgende reaksjonsskjema:

167288

4



Et egnet cyklisk 1,3-diketon tjener som det felles utgangsmateriale for alle fremstillinger. Dette keton kan omdannes til den tilsvarende 2-dimethylaminomethylen eller 2-acetylforbindelse ved standardprosedyrer.

Reaksjonen av det ene eller andre av disse materialer med et egnet hydrazin (dvs. hydrazin, methylhydrazin eller benzylhydrazin) bevirker cyclisering og dannelse av en pyrazolring som kan være substituert på ett av nitrogenene avhengig av det anvendte hydrazinutgangsmateriale. Når det gjelder 2-acetylcykloalkandionutgangsmaterialet har produktet en methylsubstituent ved 3-stillingen av pyrazolringen, mens anvendelse av dimethylaminomethylenutgangsmaterialet gir produktet uten slik substitusjon. En acetyl- eller formylgruppe kan deretter innføres i  $\alpha$ -stillingen til carbonylgruppen i den carbocykliske ring ved standard prosedyrer, under dannelse av det ønskede pyrazoldiketon. Når det gjelder acetylgruppen anvendes nærmere bestemt acetylklorid og en sterk base slik som lithiumdiisopropylamin eller lithiumbis(trimethylsilyl)amid. når det gjelder innføring av formylgruppen, anvendes ethylformiat og en sterk base slik som natriumhydrid. Selv om den her innførte gruppe tidligere er blitt angitt som formyl enolizeres som tidligere angitt en slik gruppe lett til den angjeldende struktur slik at forbindelsene kan beskrives som å ha en hydroxymethylengruppe i  $\alpha$ -stilling til det cycliske keton.

De substituerte dipyrazolforbindelser som her beskrevet er bronchodilatorer og er således anvendbare ved behandling av bronchiale sykdommer slik som bronchial astma.

Fra EP patentsøknad 23633 er det kjent kondenserte forbindelser som inneholder pyrazolringen og som har de samme kvalitative egenskaper som forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende søknad, men det kondenserte ringsystemet for de kjente forbindelser er helt annerledes enn for de nye forbindelser fremstilt ifølge foreliggende søknad.

Ved vurdering av den bronchodilaterende aktivitet ble testforbindelsene administrert til marsvin ved intraperitoneal injeksjon eller oralt, og marsvinene ble deretter utfordret ved eksponering for histaminaerosol i perioder varierende fra 15 minutter til 4 timer. Ubehandlede dyr brøt sammen når de ble utsatt for histaminaerosol. I testprosedyren ble dyrene observert og tidene frem til kollaps ble nedtegnet. De observerte kollapsestider ble deretter sammenlignet statistisk med kontroll-  
10 dyr behandlet bare med vann, hvor kontrollgruppen vanligvis var en langtids kumulativ kontroll. Den aktuelle administrerte dose av testforbindelsen var generelt 30 % av LD<sub>50</sub>-verdien administrert intraperitonealt. Enkelte spesifikke doser for forbindelsene anvendt ved testingen (i.p. administrering) er som følger:

- 15 1,4,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-dipyrazol-monohydroklorid; 82 mg/kg.  
1,4,5,6-tetrahydro-3,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-dipyrazol; 163 mg/kg.  
20 2,4,5,6-tetrahydro-2,3,6-trimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol; 113 mg/kg.  
1,4,5,6-tetrahydro-1,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-dipyrazol, 41 mg/kg.  
1,6-dihydro-3,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol; 82 mg/kg  
25 1,6-dihydro-3,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-dipyrazol; 32 mg/kg.  
4,5,6,7-tetrahydro-7-methyl-1H-cyklohepta[1,2-c:3,4-c']dipyrazol; 82 mg/kg.  
30 4,5,6,7-tetrahydro-3,7-dimethyl-1H-cyklohepta[1,2-c:3,4-c']dipyrazol-monohydroklorid; 110 mg/kg.

Da forbindelsene ble testet ved den ovenfor beskrevne prosedyre ble de funnet å fremkalle en bronchodilaterende  
35 effekt.

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

#### Eksempel I

En blanding ble fremstilt fra 90 gram 1,3-cyklohexandion og 225 ml N,N-dimethylformamid-dimethylacetal og ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 90 minutter. Overskudd av løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble triturerert i varm ethylacetat under dannelsen av 2-dimethylaminomethylen-1,3-cyklohexandion som rustfarvede krystaller, som smelter ved 114,5 - 116° C.

#### Eksempel II

Til en iskald løsning av 67 g 2-dimethylaminomethylen-1,3-cyklohexandion i 600 ml methanol ble langsomt tilsatt en løsning av 21,3 ml methylhydrazin i 200 ml methanol, og den resulterende løsning ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble triturerert med ethylether under dannelsen av 1,5,6,7-tetrahydro-1-methyl-4H-indazol-4-on som et brunt krystallinsk fast materiale som smeltet ved 88 - 91° C.

En blanding av 7,8 g benzyldiazin-dihydroklorid, 100 ml methanol og 16 ml 5N natriumhydroxyd ble langsomt tilsatt til en iskald løsning av 6,7 g 2-dimethylaminomethylen-1,3-cyklohexandion i 100 ml methanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 90 minutter, løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble fortynnet med vann. Den resulterende oppslemming ble ekstrahert flere ganger med diklormethan, og de kombinerte diklormethanekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av en ravfarget olje som krystalliserte ved henstand. Produktet beholdt på denne måte var 1,5,6,7-tetrahydro-1-benzyl-4H-indazol-4-on som smelter ved 55 - 59° C.

Til en iskald løsning av 33,3 g 2-acetyl-1,3-cyklohexandion i 400 ml methanol ble dråpevis tilsatt en løsning av 7,2 ml hydrazin i 50 ml methanol, og den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 20 timer. Løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og residuet ble triturerert i ethylether under dannelsen av 1,5,6,7-



tetrahydro-3-methyl-4H-indazol-4-on som et gult krystallinsk fast materiale som smelter ved  $154 - 157^{\circ} \text{C}$ .

En løsning av 11 ml methylhydrazin i 50 ml methanol ble dråpevis tilsatt til en iskald løsning av 30 g 2-acetyl-1,3-cyklohexandion i 200 ml methanol, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 90 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tritureert i hexan og ble avkjølt under dannelsen av et klamt, brunt, fast materiale. Dette urene produkt ble omkrystallisert fra en blanding av toluen og hexan under dannelsen av 1,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimethyl-4H-indazol-4-on som et gult krystallinsk fast materiale som smelter ved  $82,5 - 84^{\circ} \text{C}$ .

#### Eksempel III

Til en iskald løsning av 21 g 2-acetyl-1,3-cykloheptandion i 180 ml methanol ble dråpevis tilsatt en løsning av 6,2 ml methylhydrazin i 30 ml methanol. Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 1 time og løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Det gjenværende materiale ble fordelt mellom diklormethan og saltvann, det vandige lag ble ekstrahert to ganger med diklormethan, og de kombinerte organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk under dannelsen av en mørk olje som krystalliserte ved henstand. Det faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av ether og hexan under dannelsen av 5,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-4(1H)-cykloheptapyrazolon som et gult krystallinsk fast materiale som smelter ved  $95 - 97^{\circ} \text{C}$ .

Modervæsken fra det ovenfor angitte rensetrinn ble konsentrert under redusert trykk under dannelsen av en mørk olje som var en 60:40-blanding av 5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-4(2H)-cykloheptapyrazolon og 1-methylforbindelsen beskrevet tidligere. En løsning av denne olje (10,4 g) i 200 ml tetrahydrofuran ble blandet med 3,0 g natriumhydrid, 15 ml ethylformiat og 2 dråper ethanol og ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2 timer og ble deretter fordelt mellom ether og vann. Det vandige lag ble vasket tre ganger med diklormethan og én gang med ether, og ble deretter surgjort til pH 5 med fortynnet

saltsyre. Blandingen ble ekstrahert grundig med diklormethan, og de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum under dannelsen av en mørk olje. Oljen ble fortynnet med 300 ml metanol og ble behandlet dråpevis med 1,9 ml hydrazin. Løsningen ble oppvarmet på et dampbad i 45 minutter, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum under dannelsen av en tykk, mørk olje. Denne olje ble oppløst i 200 ml 2-propanol og blandingen ble surgjort med ethanolisk hydrogenklorid under dannelsen av et brunt, fast materiale. Dette faste materiale ble omkrystallisert fra isopropanol-ethanol under dannelsen av 4,5,6,8-tetrahydro-8-methyl-1H-cyklohepta[1,2-C:3,4-c']dipyrazol-monohydroklorid som et brunt pulver som smelter ved 234 - 239° C under spaltning.

#### 15 Eksempel IV

En blanding av 1,3 g benzyldiazindihydroklorid og 2,8 ml 5N natriumhydroxyd i 10 ml metanol ble tilsatt til en iskald løsning av 2-dimethylaminomethylen-1,3-cyklopentandion i 20 ml metanol. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2 timer og ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert flere ganger med diklormethan, og de kombinerte diklormethanekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av et voluminøst gult fast materiale. Dette ble omkrystallisert fra en blanding av toluen og hexan under dannelsen av 2-[(2-benzylhydrazino)metylen]-1,3-cyklopentandion som smelter ved 164° C under spaltning.

En blanding av 1 gram av produktet erholdt i det foregående avsnitt, 50 mg 4-toluensulfonsyremonohydrat og 200 ml toluen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 16 timer. En Dean-Stark-felle ble anvendt i de første få timer for å oppsamle det vann som ble dannet. Etter tilbakeløpskokningsperioden ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og residuet ble flash-kromatografert (10 % metanol i diklormethan) på silicagel under dannelsen av et lyst, brunt fast materiale. Dette ble ytterligere rensset ved en andre flash-kromatografi (5 % metanol i diklormethan) på silicagel under dannelsen av 1-benzyl-5,6-dihydro-4(1H)-cyklopentapyrazolon som smelter ved 92 - 93° C.

Eksempel V

En omrørt blanding av 16,8 g 1,5,6,7-tetrahydro-1-methyl-4H-indazol-4-on, 6 g 97 % natriumhydrid, 15 ml ethylformiat, 3 dråper ethanol og 200 ml toluen ble oppvarmet til  
5 tilbakeløpskokning i 16 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og ekstrahert to ganger med vann, og de vandige ekstrakter ble kombinert og vasket med ethylether. Den vandige løsning ble surgjort med 5N saltsyre til en pH på ca. 4, og den resulterende oppslemming ble ekstrahert flere ganger med diklormethan. De  
10 kombinerte diklormethanekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av en gjenværende mørk olje. Oljen ble trituret med en 50:50-blanding av hexan og ethylether under dannelsen av 1,5,6,7-tetrahydro-5-hydroxymethylen-1-methyl-4H-indazol-4-on som smelter  
15 ved ca. 93 - 95° C.

En blanding av 7,8 g 1-benzyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indazol-4-on, 2,8 g natriumhydrid (60 % suspensjon i mineralolje), 10 ml ethylformiat, 2 dråper ethanol og 100 ml tetrahydrofuran ble omrørt under tilbakeløpskjøling i 1 time og ble  
20 deretter avkjølt. 300 ml vann og 100 ml ethylether ble tilsatt, og blandingen ble omrørt kort. Lagene ble separert og det vanlige lag ble vasket med ethylether og ble surgjort med konsentrert saltsyre til en pH på ca. 4. Den resulterende oppslemming ble ekstrahert flere ganger med diklormethan, og de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av 1-benzyl-1,5,6,7-tetrahydro-5-hydroxymethylen-4H-indazol-4-on, som en  
25 ravfarget olje.

Prosedyren beskrevet i det foregående avsnitt ble  
30 gjentatt under anvendelse av 15,2 g 1,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimethyl-4H-indazol-4-on som indazolonet, og en tilbakeløpskokningstid på 3 timer. Det således erholdte produkt var 1,5,6,7-tetrahydro-5-hydroxymethylen-1,3-dimethyl-4H-indazol-4-on som et brunt fast materiale som smelter ved 108 - 111,5° C.

35 Til en iskald løsning av 13,9 ml diisopropylamin i 50 ml vannfri tetrahydrofuran ble tilsatt ved hjelp av en sprøyte, 38 ml 2,6N butyllithium i hexan. Blandingen ble avkjølt til -78° C og en løsning av 4,5 g 1,5,6,7-tetrahydro-

3-methyl-4H-indazol-4-on ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved  $-78^{\circ}\text{C}$  i 30 minutter og en løsning av 10 ml ethylformiat i 30 ml vannfri tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt. Når tilsetningen var fullført fikk reaksjonsblandingen oppvarmes til  $0^{\circ}\text{C}$ , og reaksjonen ble stoppet ved dråpevis tilsetning av 200 ml vann. Etter at blandingen var kraftig omrørt i noen få minutter ble de to lag som ble dannet, separert. Det vandige lag ble vasket med ethylether og ble deretter surgjort til pH på ca. 4 med 5N saltsyre. Oppslemmingen som ble dannet ble ekstrahert flere ganger med diklormethan, og de kombinerte ekstrakter ble tørket og konsentrert under redusert trykk under dannelse av 1,5,6,7-tetrahydro-5-hydroxymethylen-3-methyl-4H-indazol-4-on som et klamt, gult halvfast materiale.

n-butyllithium (23,8 ml av en 2,60 M løsning i hexan) ble langsomt tilsatt til en iskald løsning av 8,7 ml N,N-diisopropylamin i 30 ml vannfri tetrahydrofuran. Løsningen ble omrørt ved  $0^{\circ}\text{C}$  i 15 minutter og ble behandlet med 10,8 ml hexametylfosforamid, og ble deretter omrørt ved  $0^{\circ}\text{C}$  i 15 minutter og ble avkjølt til  $-78^{\circ}\text{C}$ . En løsning av 5 g 1,5,6,7-tetrahydro-1,6,6-trimethyl-4H-indazol-4-on i 150 ml vannfri tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt, etterfulgt av dråpevis tilsetning av 8,9 ml ethylformiat. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 20 timer, og 150 ml vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormethan. Det vandige lag ble surgjort med vandig saltsyre og ble grundig ekstrahert med diklormethan. De kombinerte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og ble konsentrert i vakuum under dannelse av en mørk olje som krystalliserte ved henstand. Flash-kromatografi av dette materiale (10 % aceton i diklormethan) på silicagel ga produktet som lysegule krystaller. Omkrystallisering fra hexan/toluen ga 4,5,6,7-tetrahydro-1,6,6-trimethyl-4-oxo-1H-indazol-5-carboxaldehyd som smelter ved  $131 - 132^{\circ}\text{C}$ .

#### Eksempel VI

En blanding av 7 g 5,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-4(1H)-cykloheptapyrazolon, 2,3 g natriumhydrid (97 %), 12 ml ethylformiat, 2 dråper ethanol og 100 ml tetrahydrofuran ble opp-

167288

12

varmet til tilbakeløpskokning i 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og fordelt mellom vann og ether. Det vandige lag ble vasket én gang med ether og ble surgjort til en pH på 5 med 1N saltsyre. Det hvite bunnfall som ble dannet ble fra-  
skilt ved filtrering og ble tørket under dannelse av 5,6,7,8-tetrahydro-5-hydroxymethylen-1-methyl-4(1H)-cykloheptapyrazolon som et kremfarget pulver som smelter ved 133 - 135° C.

#### Eksempel VII

10 Natriumhydrid (1,44 g av en 60 % suspensjon i mineral-  
olje), 1,46 ml ethylformiat og 3 dråper ethanol ble kombinert i  
150 ml vannfri tetrahydrofuran og ble omrørt ved romtemperatur  
i 30 minutter. En løsning av 4 g 1-benzyl-5,6-dihydro-4(1H)-  
cyklopentapyrazolon i 50 ml vannfri tetrahydrofuran ble dråpe-  
vis tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbake-  
løpskokning i 16 timer. Ytterligere 1,44 g natriumhydrid-  
suspensjon og 1,46 ml ethylformiat ble deretter tilsatt, og  
reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2  
timer. Blandingen ble avkjølt, fortynnet med 150 ml vann og  
20 ble vasket med ethylether. Det vandige lag ble surgjort med  
vandig saltsyre og det faste materiale som ble dannet ble opp-  
samlet ved filtrering under dannelse av 1-benzyl-5,6-dihydro-5-  
hydroxymethylen-4(1H)-cyklopentapyrazolon som et brunt fast  
materiale som smelter ved 171 - 172° C.

25

#### Eksempel VIII

Til en iskald løsning av 97 ml diisopropylamin i 300  
ml vannfri tetrahydrofuran ble tilsatt via en sprøyte 280 ml  
2,5 M n-butyllithium i hexan. Blandingen ble avkjølt til  
30 -78° C, og til denne ble tilsatt en løsning av 47,2 g 1,5,6,7-  
tetrahydro-1-methyl-4H-indazol-4-on i 180 ml vannfri tetrahydro-  
furan. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 minutter ved -78° C,  
hvorpå en løsning av 29 ml acetylklorid i 30 ml vannfri tetra-  
hydrofuran ble tilsatt. Blandingen fikk oppvarmes til -15° C  
35 og reaksjonen ble stoppet ved dråpevis tilsetning av 120 ml  
vann. Den resulterende blanding ble omrørt kraftig i flere  
minutter og ble fortynnet med ytterligere 800 ml vann. Lagene  
ble separert og den vandige del ble vasket flere ganger med

diklormethan. Den vandige løsning ble deretter surgjort til pH 4 med konsentrert saltsyre, og oppslemmingen som ble dannet ble ekstrahert flere ganger med diklormethan. De kombinerte diklormethanekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av en gjenværende mørk olje. Denne olje ble flash-kromatografert (10 % aceton i diklormethan) under dannelse av en gul olje som krystalliserte ved henstand. Produktet erholdt på denne måte var 5-acetyl-1,5,6,7-tetrahydro-1-methyl-4H-indazol-4-on som smelter ved 66 - 72° C.

Når prosedyren beskrevet i det foregående avsnitt ble gjentatt under anvendelse av 1,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4H-indazol-4-on som utgangsmaterialet i stedet for 1-methylforbindelsen, var det erholdte urene produkt en ravfarget olje. Denne olje ble flash-kromatografert (9 % 2-propanol i diklormethan) under dannelse av 5-acetyl-1,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4H-indazol-4-on som et oljeaktig fast materiale.

Når prosedyren beskrevet i det foregående første avsnitt ble gjentatt under anvendelse av 5,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-4(1H)-cykloheptapyrazolon i stedet for indazolonet, var det erholdte produkt 5-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-4(1H)-cykloheptapyrazolon.

Til en løsning av 321 ml 1,0 N lithium-bis(trimethylsilyl)amid i 350 ml vannfri tetrahydrofuran opprettholdt ved -78° C ble dråpevis tilsatt en løsning av 33 g 1-benzyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indazol-4-on i 150 ml vannfri tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt ved -78° C i 10 minutter, hvorpå en løsning av 11,4 g acetylklorid i 120 ml vannfri tetrahydrofuran ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble opparbeidet på samme måte som beskrevet i det første avsnitt i dette eksempel, under dannelse av 5-acetyl-1-benzyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indazol-4-on som en gul olje som krystalliserte ved henstand.

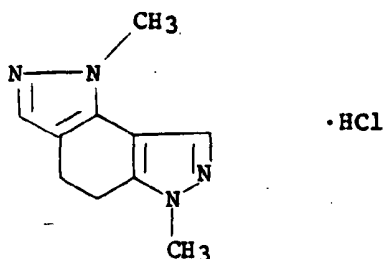
#### Eksempel IX

Til en iskald løsning av 27,0 ml 2,6 M n-butyl-lithium (i hexan) i 200 ml vannfri tetrahydrofuran ble langsomt tilsatt 9,8 ml diisopropylamin. Blandingen ble avkjølt til -78° C, og en løsning av 5,5 g 5,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-

4(1H)-cykloheptapyrazolon i 50 ml vannfri tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-78^{\circ}\text{C}$  i 20 minutter hvorpå en løsning av 3,6 ml acetylklorid i 25 ml vannfri tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til  $-15^{\circ}\text{C}$  og reaksjonen ble stoppet ved dråpevis tilsetning av 100 ml vann. Den resulterende blanding ble omrørt kraftig mens ytterligere 500 ml vann ble tilsatt. Det vandige lag ble deretter fraskilt fra blandingen, ble vasket flere ganger med ether og ble surgjort til en pH på ca. 4 med 5 N saltsyre. Den dannede oppslemming ble grundig ekstrahert med diklormethan og de kombinerte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat. Fjerning av løsningsmidlet ved redusert trykk ga et residuum av 5-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-4(1H)-cykloheptapyrazolon som et gummiaktig gult fast materiale.

#### Eksempel 1

En løsning av 3,2 ml methylhydrazin i 30 ml methanol ble dråpevis tilsatt til en iskald løsning av 10,5 g 1,5,6,7-tetrahydro-5-hydroxymethylen-1-methyl-4H-indazol-4-on i 200 ml methanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeførsvarmning i 3,5 timer og løsningsmidlet ble deretter fjernet under redusert trykk. Residuet ble triturerert med en blanding av ether og ethanol under dannelse av et urent brunt fast materiale. Dette faste materiale ble oppløst i en blanding av ether og ethanol og ble surgjort med etherisk hydrogenklorid. Det gule bunnfall som ble dannet ble fraskilt ved filtrering og ble omkrystallisert fra en blanding av ethanol og propanol under dannelse av 1,4,5,6-tetrahydro-1,6-dimethylbenzo-[1,2-c:3,4-c']dipyrasol-monohydroklorid som et gult krystallinsk fast materiale som smelter ved  $222 - 226^{\circ}\text{C}$  under spalting (51 % utbytte). Denne forbindelse har den følgende strukturformel:



Når den generelle prosedyre beskrevet i eksempel 10 ble gjentatt under anvendelse av det egnede pyrazol-1,3-diketon og det egnede hydrazin, ble de spesifikke forbindelser som er angitt i det etterfølgende erholdt. Den etterfølgende oppsummering innbefatter ytterligere spesielle detaljer med hensyn til behandlingen av det urene produkt erholdt fra reaksjonsblandingen.

25 1,4,5,6-tetrahydro-3,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-  
dipyrazol som lysebrune krystaller som smelter ved 184 - 186°C.  
Det opprinnelige urene produkt ble triturerert i ethylether og  
ethanol under dannelse av et gult fast materiale (81 % utbytte)  
som ble omkrystallisert fra toluen.

35 1,4,5,6-tetrahydro-6,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-  
dipyrazol som et lysegult pulver som smelter ved 212 - 213° C  
(71 % utbytte). Det opprinnelige urene produkt ble behandlet  
med ethylether og ble avkjølt under dannelse av et brunt fast



- materiale som ble omkrystallisert fra en blanding av ethanol og vann.

1,4,5,6-tetrahydro-1,6,8-trimethylbenzo-[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som brune krystaller som smelter ved 166 - 167,5° C (53 % utbytte). Det opprinnelig urene produkt ble triturerert i ethylether og avkjølt under dannelsen av et brunt fast materiale som ble omkrystallisert fra toluen.

1,4,5,6-tetrahydro-1,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-dipyrazol som et kremfarget pulver som smelter ved 174,5 - 177° C. I dette tilfelle ga triturerings av det opprinnelige urene produkt i varm ethylether etterfulgt av avkjøling et brunt pulver (53 % utbytte) som ble omkrystallisert fra toluen.

1,4,5,6-tetrahydro-3,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-dipyrazol som smelter ved 257 - 258° C under spaltnings. Det opprinnelige urene produkt ble triturerert med ethylether under dannelsen av et gult pulver (94 % utbytte) som ble omkrystallisert fra en blanding av ethanol og vann.

1,4,5,6-tetrahydro-4,4,6-trimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']-dipyrazol som smelter ved 232 - 234° C. Det opprinnelige urene produkt ble triturerert med ethylether under dannelsen av brune krystaller (75 % utbytte) som ble omkrystallisert fra ethylacetat.

### 25 Eksempel 3

0,5 ml hydrazin ble langsomt tilsatt til en varm løsning av 3 g 5,6,7,8-tetrahydro-5-hydroxymethylen-1-methyl-4(H)-cykloheptapyrazolon i 90 ml metanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbaketrekning i 30 minutter og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble triturerert i varm ether under dannelsen av 4,5,6,7-tetrahydro-7-methyl-1H-cyklohepta[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som et brunt pulver (96 % utbytte) som smelter ved 153 - 155° C.

En løsning av 4 g 5-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-methyl-4(H)-cykloheptapyrazolon og 0,7 ml hydrazin i 50 ml metanol ble oppvarmet til tilbaketrekning i 30 minutter og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble flashkromatografert (10 % metanol i diklormethan) på silicagel

under dannelse av et urent produkt som et gummiaktig, gult fast materiale. Dette faste materiale ble oppløst i 2-propanol og blandingen ble surgjort med etherisk hydrogenklorid. 4,5,6,7-tetrahydro-3,7-dimethyl-1H-cyklohepta[1,2-c:3,4-c']dipyrazol-monohydroklorid (62 % utbytte) ble oppsamlet ved filtrering som et gult pulver som smelter ved 277 - 280° C under spaltning.

Til en iskold løsning av 4 g 5,6,7,8-tetrahydro-5-hydroxymethylen-1-methyl-4(1H)-cykloheptapyrazolon i 130 ml methanol ble dråpevis tilsatt en løsning av 1,1 ml methylhydrazin i 20 ml methanol, og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2,5 timer. Fjerning av løsningsmidlet under redusert trykk ga en gjenværende mørk olje. Oljen ble flash-kromatografert (7,5 % 2-propanol i metylenklorid) under dannelse av 4,5,6,7-tetrahydro-1,7-dimethyl-1H-cyklohepta[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som et gult krystallinsk fast materiale som smelter ved 94 - 96° C. Kromatografien ga også 4,5,6-tetrahydro-2,7-dimethyl-2H-cyklohepta[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som smelter ved 119 - 121° C.

#### Eksempel 4

En løsning av 0,59 ml methylhydrazin i 20 ml methanol ble dråpevis tilsatt til en iskald løsning av 2,2 g 4,5,6,7-tetrahydro-1,6,6-trimethyl-4-oxo-1H-indazol-5-carboxaldehyd i 80 ml methanol. Løsningen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 45 minutter og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i varm toluen og ble avkjølt under dannelsen av off-hvite krystaller som ble omkrystallisert fra toluen under dannelse av 2,4,5,6-tetrahydro-2,4,4,6-tetramethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som smelter ved 172 - 173° C. Den opprinnelige toluen-modervæske ble konsentrert under redusert trykk under dannelse av brune krystaller som ble omkrystallisert fra toluen under dannelse av 1,4,5,6-tetrahydro-1,4,4,6-tetramethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som smelter ved 105 - 108° C.

Eksempel 5

En suspensjon av 6,2 g 6-benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-1-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol i 400 ml flytende ammoniakk ble fremstilt, og natriummetall ble tilsatt i små biter inntil en blå eller blå-grønn farge vedvarte. Blandingen ble deretter omrørt i 20 minutter og 25 g ammoniumklorid ble tilsatt. Ammoniakken fikk fordampe og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert flere ganger med diklormethan. De kombinerte diklormethanekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Det erholdte residuum ble triturert i ethylether under dannelsen av et off-hvitt pulver (78 % utbytte) som ble omkrystallisert fra toluen under dannelsen av 1,4,5,6-tetrahydro-1-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som smelter ved 180 - 186° C.

Den ovenfor angitte reaksjonsprosedyre ble gjentatt under anvendelse av 5,8 g 6-benzyl-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol. Residuet erholdt etter fordampning av ammoniakken ble suspendert i vann, og det tilstedeværende grå faste materiale ble fraskilt ved filtrering og ble tørket (76 % utbytte). Det ble deretter ytterligere omkrystallisert fra vann under dannelsen av 1,4,5,6-tetrahydrobenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som et hvitt pulver som smelter ved 219 - 221° C.

Prosedyren som beskrevet i det første avsnitt i dette eksempel ble også anvendt for å redusere 20 g 6-benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-3-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol. Residuet først erholdt etter fordampning av ammoniakken ble fortynnet med vann, og det tilstedeværende off-hvite faste materiale ble separert ved filtrering (97 % utbytte). Dette faste materiale ble omkrystallisert fra vandig ethanol under dannelsen av 1,4,5,6-tetrahydro-3-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som brune krystaller som smelter ved 250 - 252° C.

Eksempel 6

En løsning ble fremstilt fra 5,8 g 1-benzyl-4,7-dihydro-1H-cyklopenta[1,2-c:3,4-c']dipyrazol i 150 ml tetrahydrofuran og 300 ml flytende ammoniakk ved -78° C. 2,8 g natriummetall ble tilsatt i små biter og reaksjonsblandingen

ble omrørt ved  $-32^{\circ}$  C i 1,5 timer. 10 g ammoniumklorid ble tilsatt og ammoniakken fikk fordampe i løpet av 20 minutter. Den gjenværende reaksjonsblanding ble filtrert og filterkaken ble vasket med ethanol. De kombinerte filtrater ble deretter konsentrert under redusert trykk og residuet ble triturerert med ethylacetat under dannelsen av 4,7-dihydro-1H-cyklopenta-[1,2-c:3,4-c']dipyrasol som et brunt granulært fast materiale (50 % utbytte), som smelter ved  $180^{\circ}$  C under spaltnig.

#### Eksempel 7

En løsning av 14,5 g 1,4,5,6-tetrahydro-3,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrasol i 50 ml dimethylformamid ble tilsatt til en iskald omrørt suspensjon av 2,4 g natriumhydrid i 50 ml dimethylformamid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $0^{\circ}$  C i 20 minutter hvorpå en løsning av 6,3 ml jodmethan i 15 ml dimethylformamid ble dråpevis tilsatt. Blandingen fikk anta romtemperatur og ble omrørt i 2 timer. Løsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og residuet ble fordelt mellom diklormethan og vann. Det vandige lag ble grundig ekstrahert med diklormethan og de kombinerte diklormethan-ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble flash-kromatografert (7,5 % 2-propanol i diklormethan) under dannelsen av et urent produkt. Denne urene blanding ble oppløst i ethylether og ble surgjort med etherisk hydrogenklorid. Det kremfargede bunnfall som ble dannet ble krystallisert fra 2-butanol under dannelsen av 1,4,5,6-tetrahydro-1,3,6-trimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrasol-mono-hydroklorid som lysegule granuler (20 % utbytte) som smelter ved  $252 - 254^{\circ}$  C.

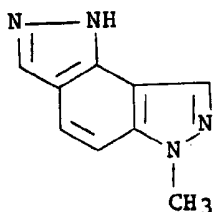
Den ovenfor beskrevne metyleringsprosedyre ble gjentatt under anvendelse av 24,3 g 1,4,5,6-tetrahydro-6-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrasol. Det urene produkt ble flash-kromatografert (5 % 2-propanol i diklormethan) under dannelsen av 2,4,5,6-tetrahydro-2,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrasol som gule krystaller (33 % utbytte) som smelter ved  $140 - 145^{\circ}$  C.

167288

20

Eksempel 8

En blanding ble fremstilt fra 4 g 1,4,5,6-tetrahydro-6-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol i 120 ml decalin og 3 g 5 % palladium på carbon ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 195° C under en nitrogenatmosfære inntil dehydrogeneringsreaksjonen var fullført som vist ved tynnsjiktskromatografi. I dette tilfelle var reaksjonstiden 18 timer og blandingen ble avkjølt og filtrert. Filterkaken ble vasket med hexan og ble deretter blandet med metanol. Etter omrøring av blandingen i 30 minutter ble den filtrert gjennom diatoméjord. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble triturerert i 50:50 hexan:ethylether under dannelsen av et off-hvitt pulver (71 % utbytte). Dette ble omkrystallisert fra toluen under dannelsen av 1,6-dihydro-6-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som kremfargede krystaller som smelter ved 180 - 184,5° C. Denne forbindelse har følgende strukturformel:

Eksempel 9

Når dehydrogeneringsprosedyren ifølge eksempel 8 ble gjentatt under anvendelse av det egnede tetrahydrobenzo-dipyrazol som utgangsmaterialet, ble følgende forbindelser erholdt:

1,6-dihydro-1,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som farveløse nåler som smelter ved 122,5 - 124° C. Det opprinnelige urene produkt ble triturerert i hexan under dannelsen av et grå-hvitt pulver (82 % utbytte) og ble deretter omkrystallisert fra en blanding av toluen og hexan.

2,6-dihydro-2,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som kremfargede plater som smelter ved 135 - 138° C. I dette

- tilfelle ble det urene produkt triturerert i hexan under dannelse av et off-hvitt pulver (84 % utbytte) som deretter ble omkrystallisert fra en blanding av toluen og hexan.

5       1,6-dihydro-3,6-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol  
som et kremfarget pulver som smelter ved 158,5 - 162° C. Det opprinnelig urene produkt ble triturerert i ethylether/hexan under dannelse av et grått fast materiale (45 % utbytte) som ble omkrystallisert fra toluen.

10       1,6-dihydro-3,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol  
som et lyst lavendelfarget pulver som smelter ved 290° C. Pulveret (70 % utbytte) ble erholdt ved triturerering av det urene produkt i varm methanol etterfulgt av avkjøling.

15       1,6-dihydro-8-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som et hvitt pulver som smelter ved 249 - 251° C. Omkrystallisering av det opprinnelige urene produkt fra varm methanol ga det angitte produkt (72 % utbytte).

20       1,6-dihydrobenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som kremfargede krystaller som smelter over 290° C under spaltning. I dette tilfelle var det opprinnelige produkt et grått pulver (68 % utbytte) som ble omkrystallisert fra en blanding av ethanol og vann.

25       2,6-dihydro-2,3,6-trimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som kremfargede krystaller som smelter ved 128 - 134° C. I dette tilfelle ble det opprinnelige urene produkt flash-kromatografert (7,5 % 2-propanol i metylenklorid) under dannelsen av et off-hvitt pulver (48 % utbytte) som ble omkrystallisert fra toluen.

30       1,6-dihydro-3-methylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som smelter ved 277 - 279,5° C. I dette tilfelle ble det erholdte urene produkt flash-kromatografert (10 % methanol i metylenklorid) under dannelsen av et hvitt pulver (31 % utbytte) som ble omkrystallisert fra en blanding av ethylacetat og toluen.

35       1,6-dihydro-1,3,6-trimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol som et brunt pulver som smelter ved 93 - 96° C.

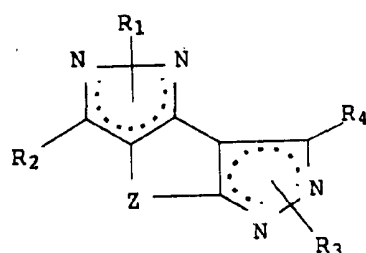
et kremfarget pulver som smelter ved 252 - 255° C.

167288

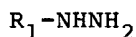
22

P a t e n t k r a v

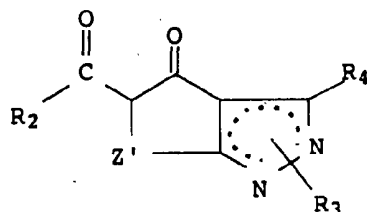
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  hver uavhengig er hydrogen eller methyl  
 hvor  $R_1$  og  $R_3$  er anordnet på ett av nitrogenene i deres respektive  
 ringer hvor det andre nitrogen da er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; de stiplede linjer indikerer nærvær av to  
 konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingen  
 bestemmes av posisjonen av  $R_1$ - eller  $R_3$ -substituentene; Z er  $-\text{CH}=\text{CH}-$  eller  $-\text{C}_n\text{H}_{(2n-q)}(\text{CH}_3)_q-$  hvor  
 n er 1, 2 eller 3; q er 0, 1 eller 2; og  $\text{C}_n\text{H}_{(2n-q)}$  er et rett-kjedet  
 alkylen; og farmasøytisk akseptable salter derav,  
 k a r a k t e r i s e r t ved at et hydrazin av formel



hvor  $R_1$  er hydrogen eller methyl, omsettes med et 1,3-diketon av formel



hvor  $R_2$  og  $R_3$  hver uavhengig er hydrogen eller methyl og  $R_3$  er hydrogen, methyl eller benzyl hvor  $R_3$  er anordnet på ett av nitrogenene i pyrazolringen hvor det andre nitrogen er dobbeltbundet til det tilstøtende carbon; den stiplede linje indikerer

\* nærvær av to konjugerte dobbeltbindinger hvor den spesifikke posisjon av dobbeltbindingene er bestemt av posisjonen av  $R_3$ -substituenten; og  $Z'$  er  $-[C_nH_{(2n-q)}(CH_3)_q]$ - hvori  $n$  er lik 1, 2 eller 3, og  $q$  er 0, 1 eller 2; i et inert løsningsmiddel  
5 under oppvarming, eventuelt etterfulgt av (a) behandling av produktet hvori  $R_3$  er benzyl med natrium i flytende ammoniakk under dannelse av det tilsvarende produkt hvori  $R_3$  er hydrogen; (b) når  $R_1$  eller  $R_3$  er hydrogen, eventuell behandling av produktet med natriumhydrid og metyljodid i et inert løsnings-  
10 middel slik som dimethylformamid, under dannelse av de tilsvarende forbindelser hvori  $R_1$  eller  $R_3$  er metyl; (c) når  $Z'$  er  $-CH_2CH_2-$ , dehydrogenering av produktet under anvendelse av palladium på carbon-katalysator under dannelse av produktet hvor  $Z$  er  $-CH=CH-$ , og at en erholdt forbindelse om ønsket om-  
15 dannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 1,6-dihydro-2,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-  
20 materialer anvendes.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 1,4,5,6-tetrahydro-1,8-dimethylbenzo[1,2-c:3,4-c']dipyrazol,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-  
25 materialer anvendes.