

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un^a

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por UN PROCEDIMIENT-

TO DE PREPARACION DE 3-DIALCOILAMINOALCOXI-INDAZO-

LES SUSTITUIDOS EN POSICION 1"

a favor de

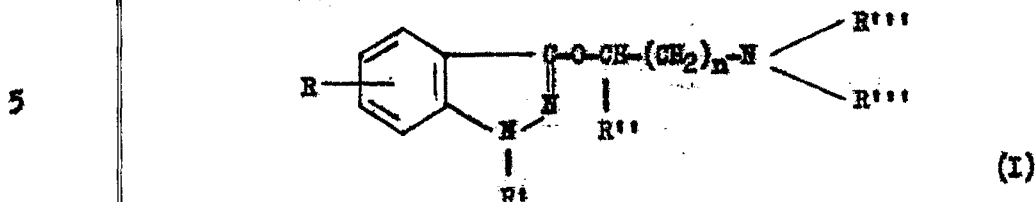
AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO

domiciliado en Via Anelia 70, Roma, Italia.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente italiana No. 38.045 del 9 de Agosto de 1.963.

INVENTOR: Giuseppe Palazzo, de nacionalidad italiana.

La presente invención se refiere a una clase de 3-dialco-
ilaminocooxi-indazoles sustituidos en posición 1 que poseen la fórmu
la general (I):



en la cual:

R es el hidrógeno o el cloro;

10 R' es un radical alcoilo inferior o una agrupación arilo o
aralcoilo que puede sustituirse o no en su núcleo arílico por átomos -
de halógenos o radicales alcoilos o alcóxiolos inferiores;

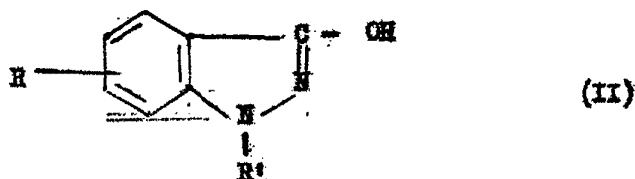
R'' es el hidrógeno o un radical alcoilo inferior;

15 los R''' que pueden ser idénticos o diferentes, son radica
les alcoilos inferiores;

n es el número 1 ó el número 2.

En los compuestos que poseen la fórmula general (I), R, R',
y R'' pueden en particular representar, R' una agrupación metilo o eti
lo, una agrupación fenilo, una agrupación bencilo; p-clorobencilo ó p-
20 metoxibencilo, o una agrupación betafeniletilo; R'' una agrupación me-
tilo; y R''' un átomo de hidrógeno o una agrupación metilo.

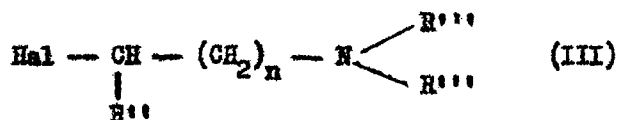
Los compuestos que poseen la fórmula general (I) pueden -
prepararse, según el procedimiento objeto del invento, a partir de los
3-oxi-indazoles correspondientes que presentan la fórmula general si-
25 guiente:



30 (en la cual R y R¹ tienen los significados arriba mencionados), que son

transformados en sales alcalinas correspondientes, de preferencia las sales de sodio, y puestos a reaccionar con halogenoalcoilo-dialcoila-
minas que poseen la fórmula general (III) expuesta a continuación, en
solventes inertes convenientes:

5



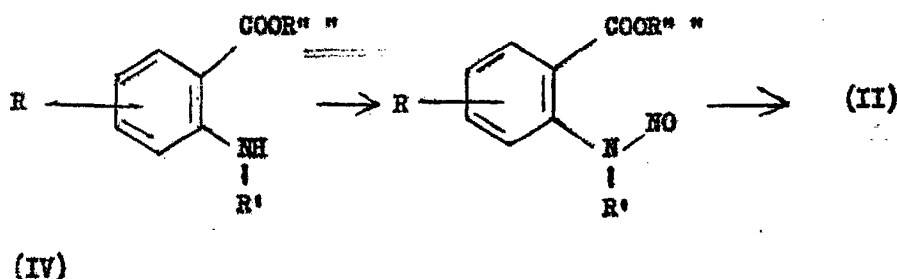
10

teniendo R'', R''' y n en esta fórmula los significados indicados -
arriba, en tanto que "Hal" designa un átomo de halógeno, de preferen-
cia un átomo de cloro.

15

Los oxi-indazoles que poseen la fórmula general (II) se -
preparan, según el invento, a partir de los ácidos antranílicos susti-
tuidos al nitrógeno, o de sus ésteres de fórmula general (IV) expues-
ta a continuación, estos últimos compuestos son nitrados, y los deri-
vados nitrados obtenidos se reducen por el hidrosulfito de sodio y -
dan directamente las sales de sodio de los 3-oxi-indazoles (II):

20



25

En esta serie de reacciones, R y R' tienen los significa-
dos más arriba mencionados, y R'' es el hidrógeno o una agrupación -
alcoilo inferior.

Los ejemplos no limitativos siguientes mostrarán clara-
mente como puede ponerse en práctica el presente invento.

Ejemplo 1

1-metilo-3-hidroxi-1H-indazol (II R=H, R'=CH₃)

30

Se disuelven 175 g. de ácido N-metilantranílico en 2 li-

5 tros de agua y 120 cm³ de HCl concentrado. Se enfría la mezcla y se
añade a ella lentamente una solución concentrada de 80 g. de nitrito
de sodio, al tiempo que se agita, sin dejar de mantener la temperatu-
ra a unos 25°C. El derivado nitrado se filtra y cristaliza a partir
de una mezcla con el hidrodioxano, y se disuelve después en una solu-
ción de 500 g. de NaOH en 1.500 cm³ de agua. Se satura la solución con
nitrógeno, se añaden 400 g. de hidrosulfito de sodio y se agita la mez-
cla durante 6 horas a 75°C en atmósfera de nitrógeno. Se diluye a con-
tinuación con ayuda de un poco de agua hasta que las materias sólidas
10 que se han separado estén completamente disueltas, y se acidifica por
medio de 750 cm³ de ácido acético glacial. Se enfría la mezcla, se fil-
tra, y se cristaliza el 1-metilo-3-hidroxi-indazol a partir de agua. -
El compuesto tiene un punto de fusión de 154-156°C. El rendimiento es
de 70%.

15 Ejemplo 2

1-bencilo-3-hidroxi-6-cloro-3H-indazol (II R=Cl, R'=CH₂C₆H₅)

Se calientan a 150°C durante 6 horas, agitando 32 g. de 4-
cloro-antranilato de metilo, 26,5 g. de cloruro de bencilo y 21 g. de
acetato de sodio anhidro. Se enfría la mezcla y se trata por medio de
20 agua y de éter. Se lava, se seca y se evapora el extracto al éter. Se
obtienen 27 g. de un residuo, siendo el rendimiento de 57%. El 1-bencilo-
4-cloro-antranilato de metilo tiene un punto de fusión de 79°C. Se
tratan 28 g. de esta materia por medio de 190 cm³ de una solución 1:1
de HCl y 100 cm³ de CHCl₃. Se añade lentamente una solución concentra-
25 da de 7,7 g. de nitrito de sodio, al tiempo que se enfría exteriormente
por medio de agua. Se abandona la mezcla a sí misma a la temperatu-
ra ambiente durante 1 hora, y se recoge a continuación la capa orgáni-
ca. Se concentra, esta última en seco a presión reducida, y se vierte
el residuo en una solución de 80 g. de NaOH en 400 cm³ de agua. Se aña-
30 den después 100 g. de hidrosulfito de sodio en una corriente de nitró-

5 geno, agitando. Se agita la mezcla a 70°C durante 2 horas después de lo cual se añaden otros 30 g. del hidrosulfito y se termina la reacción calentando durante 3 horas suplementarias. Se diluye después la masa de reacción en un volumen igual de agua, se la hace hervir y se filtra. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico. Se separa el 1-bencilo-3-hidroxi-6-cloro-1H-indazol, y se cristaliza a continuación a partir de alcohol. Su punto de fusión es de 229°C y el rendimiento es de 80%.

Ejemplo 3

10 1-p-clorobencilo-3-beta-dimetilaminoetoxi-1H-indazol.

Se disuelven 12,9 g. de 1-p-clorobencilo-3-hidroxi-1H-indazol en 250 cm³ de tolueno caliente. Se añaden 2,2 g. de amido de sodio y se calienta la mezcla durante 1 hora, agitando. Se introducen a continuación 10 gramos de cloro-etildimetilamina recién destilada, disuelta en 100 cm³ de tolueno, y se continúa calentando y agitando durante cuatro horas, aproximadamente. Las materias inorgánicas se separan por filtración, y se somete la mezcla a una extracción por ácido clorhídrico 2N. La solución se alcaliniza después a NaOH, se extrae al éter, y se seca sobre carbonato de potasio. Se elimina el solvente y se destila el residuo bajo presión reducida. Se obtienen catorce gramos de una materia que hierve a los 185°C bajo 0,1 mm. Se cristaliza el clorhidrato de 1-p-clorobencilo-3-beta-dimetilamino-etoxi-1H-indazol a partir de acetato de etilo, y tiene un punto de fusión de 155°C.

Ejemplo 4

25 1-bencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-6-cloro-1H-indazol.

Se prepara en primer lugar la sal de sodio del 1-bencilo-3-hidroxi-6-cloro-1H-indazol disolviendo este compuesto en la cantidad equivalente de metilato de sodio en el metanol, y secando bajo una presión reducida. Se pulverizan cuidadosamente 15 g. de esta sal y se ponen en suspensión en 130 cm³ de xileno. Se añade a continuación rápida-

mente una solución de 7 g. de cloropropildimetilamina en 10 cm³ de xileno. Se añade una cantidad suplementaria de 2 g. de la base clorada cuando la mezcla ha sido calentada durante 2 horas, y una tercera porción de 2 g. después de una hora suplementaria. Se continúa calentando durante 4 horas más. Se enfría después la mezcla, se lava con agua y se seca, eliminando el solvente. Se obtienen por destilación bajo presión reducida 17 g. de una materia que hierve a 197°C bajo 0,5 mm. Se ha comprobado que esta materia es el 1-bencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-6-cloro-1H-indazol. Se prepara su clorhidrato por medio de una solución de HCl en éter, y se cristaliza a partir de acetato de etilo adicionado de algunas gotas de etanol. Punto de fusión 140°C.

Los compuestos cuya lista figura a continuación pueden prepararse también utilizando las técnicas descritas en los ejemplos precedentes:

15 1-metilo-3-beta-dimetilaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 115°C bajo 0,3 mm. punto de fusión del clorhidrato 161°C.

1-metilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, punto de ebullición 122°C bajo 0,3 mm. punto de fusión del clorhidrato 150°C.

20 1-fenilo-3-beta-dimetilaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 190°C bajo 1 mm. punto de fusión del clorhidrato 175°C.

1-fenilo-3-beta-diethylaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 140°C bajo 0,02 mm. punto de fusión del citrato 75°C.

1-fenilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, punto de fusión 65°C, punto de fusión del clorhidrato 197°C.

25 1-bencilo-3-beta-dimetilaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 190°C bajo 1 mm., punto de fusión del clorhidrato 155°C.

1-bencilo-3-beta-diethylaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 170°C bajo 0,1 mm. punto de fusión del citrato 104°C.

30 1-bencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, punto de ebullición 160°C bajo 0,05 mm. puntos de fusión del clorhidrato 160°C,

del citrato 115-117°C, del maleato 113°C, del sulfato 149°C.

1-p-clorobencilo-3-beta-dietilaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 170°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 124°C, del citrato 93°C.

5 1-p-clorobencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, - punto de ebullición 171°C bajo 0,1 mm. punto de fusión del clorhidrato 120°C.

1-fenetilo-3-beta-dimetilaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 165°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 181°C.

10 1-bencilo-3-beta-dimetilaminoetoxi-5-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 176°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 195°C.

1-p-metoxibencilo-3-beta-dimetilaminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 189°C bajo 0,3 mm. punto de fusión del clorhidrato 215°C.

1-p-clorobencilo-3-gama-dietilaminopropoxi-1H-indazol, punto de ebullición 205°C bajo 0,3 mm. punto de fusión del clorhidrato 96°C.

20 1-p-metoxibencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, punto de ebullición 200°C bajo 0,4 mm. punto de fusión del clorhidrato 120°C.

1-bencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-5-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 187°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 160°C.

25 1-fenetilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, punto de ebullición 174°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 173°C.

1-p-clorobencilo-3-alfa-metilo-beta-dimetilo-aminoetoxi-1H-indazol, punto de ebullición 180°C bajo 0,1 mm. punto de fusión del clorhidrato 178°C.

30 1-p-metoxibencilo-3-alfa-metilo-beta-dimetilo-aminoetoxi-5-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 198°C bajo 0,2 mm. punto de fu

sión del clorhidrato 135°C.

1-p-metoxibencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-5-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 220°C bajo 0,5 mm. punto de fusión del clorhidrato 117°C.

5 1-p-metoxi-bencilo-3-beta-dimetilaminocetoxi-5-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 207°C bajo 0,4 mm. punto de fusión del clorhidrato 130°C.

10 1-bencilo-3-beta-dimetilaminocetoxi-6-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 180°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 199°C.

1-bencilo-3-alfa-metilo-beta-dimetilaminocetoxi-6-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 187°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 148°C.

15 1-butilo-3-beta-dimetilaminocetoxi-5-cloro-1H-indazol punto de ebullición 173°C bajo 0,3 mm. punto de fusión del clorhidrato 122°C.

1-butilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-5-cloro-1H-indazol, - punto de ebullición 166°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 139°C.

20 1-butilo-6-cloro-3-beta-dimetilaminocetoxi-1H-indazol punto de ebullición 155°C bajo 0,5 mm.

1-bencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-4-cloro-1H-indazol, - punto de ebullición 188°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidrato 160°C.

25 1-p-clorobencilo-3-beta-dimetilaminocetoxi-6-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 193°C bajo 0,5 mm. punto de fusión del clorhidrato 190°C.

1-p-clorobencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-6-cloro-1H-indazol, punto de ebullición 197°C bajo 0,3 mm. punto de fusión del clorhidrato 173°C.

30 1-p-clorobencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, -

punto de ebullición 195°C bajo 0,5 mm. punto de fusión del clorhidrato 97°C.

5 1-o-clorobencilo-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-indazol, -
punto de ebullición 185°C bajo 0,2 mm. punto de fusión del clorhidra-
to 140°C.

1-(m,p-dimetoxibencilo)-3-gama-dimetilaminopropoxi-1H-in-
dazol, punto de ebullición 209°C bajo 0,3 mm. punto de fusión del clor
hidrato 111°C.

10 Los compuestos intermedios siguientes han sido obtenidos
asimismo:

1-p-clorobencilo-3-hidroxi-1H-indazol, punto de fusión 178°C.

1-p-metoxibencilo-3-hidroxi-1H-indazol, punto fusión 161°C.

1-fenetilo-3-hidroxi-1H-indazol, punto de fusión 145°C.

ácido N-nitroso-N-bencilo-antranílico, punto de fusión 120°C (dec.);

15 1-bencilo-3-hidroxi-5-cloro-1H-indazol, punto de fusión 213°C.

1-bencilo-3-hidroxi-6-cloro-1H-indazol, punto de fusión 229°C.

1-p-metoxifenilo-3-hidroxi-1H-indazol, punto de fusión 160°C.

1-p-metoxibencilo-3-hidroxi-5-cloro-1H-indazol, punto de fusión 199°C.

1-m-clorobencilo-3-hidroxi-1H-indazol, punto de fusión 151°C.

20 1-p-clorobencilo-3-hidroxi-6-cloro-1H-indazol, punto de fusión 236°C.

1-o-clorobencilo-3-hidroxi-1H-indazol, punto de fusión 231°C.

1-bencilo-3-hidroxi-4-cloro-1H-indazol, punto de fusión 223°C.

1-m,p-dimetoxibencilo-3-hidroxi-1H-indazol, punto de fusión 166°C.

1-butilo-3-hidroxi-6-cloro-1H-indazol, punto de fusión 171°C.

25 1-butilo-3-hidroxi-5-cloro-1H-indazol, punto de fusión 120°C.

ácido N-bencilo-4-cloro-antranílico, punto de fusión 171°C.

cloruro de 3,4-dimetoxibencilamino-carbamilo, punto de fusión 229°C.

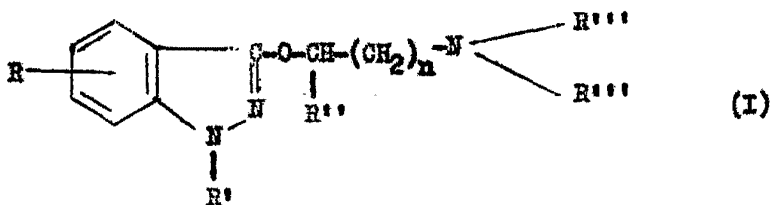
En resumen, la Patente de Invención que se solicita, reca-
rá sobre las siguientes:

30

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento de preparación de 3-dialcoilaminocalcoxi-

indazoles sustituidos en posición 1, de la fórmula general (I):



en la cual:

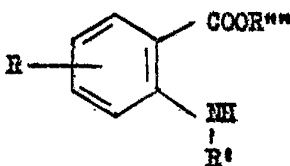
R es el hidrógeno o el cloro;

10 R' es un radical alcoilo inferior o una agrupación arilo o aralcoilo que puede ser sustituido o no en su núcleo arílico por átomos de halógenos o radicales alcoilos o alcóxilos inferiores;

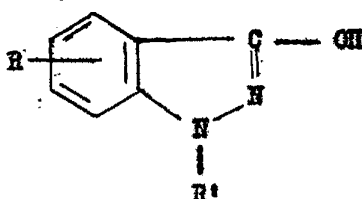
R'' es el hidrógeno o un radical alcoilo inferior;

los R''', que pueden ser idénticos o diferentes, son radicales alcoilos inferiores;

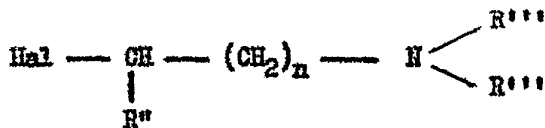
15 n es el número 1 o el número 2, caracterizándose dicho procedimiento por el hecho de que ácidos antraílicos o ésteres que tienen la fórmula general:



25 en la cual R y R' tienen los significados especificados más arriba, y R''' es el hidrógeno o un radical alcoilo inferior, de preferencia el radical metilo, son nitrados, los derivados nitrados obtenidos se reducen por un hidrosulfito, y los 3-hidroxi-indazoles que se preparan de este modo, de fórmula general:



en la que R y R' tienen los significados especificados más arriba, se ponen a reaccionar con halogenoalcoilo-dialcoilo-aminas de fórmula general



5

en la que R'', R''' y n tienen los significados especificados más arriba, y "Hal" es un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3-DIALCOILAMINOALCOXI-INDAZOLES SUSTITUIDOS EN POSICION 1".

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 6 de Agosto de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.



20

25

30