

Case Be/6348



341.123

341123

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

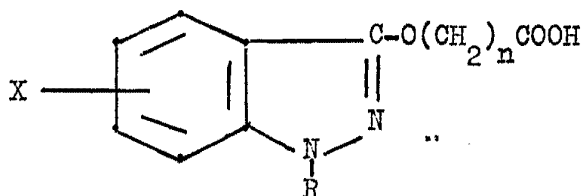
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ÁCIDOS (INDAZOL-3-IL)-
OXIALCANOICOS", a favor de la firma italiana AZIENDE CHIMICHE
RIUNITE ANGELINI FRANCESCO, residente en ROMA (Italia) Via
Amelia, 70.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a los ácidos (indazol-3-
-il)- oxialcanoicos de la fórmula general I

5.



donde X = H, Cl, OCH₃, NO₂, NH₂ o NHCOCH₃,

R = H, fenilo o bencilo (fenilo y bencilo

10.

pueden estar substituido con metilo,

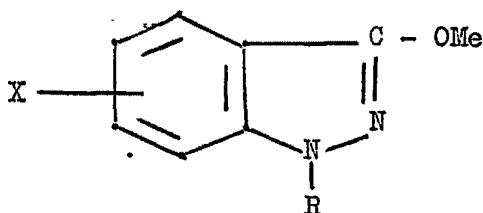


metoxilo, halógeno, trifluorometilo o dimetilsulfamida) y

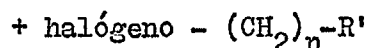
n = 1 ó 2.

5. Las substancias I, que están dotadas de interesantes características farmacológicas, pueden prepararse a partir de los respectivos 3-oxiindazoles haciendo reaccionar, según el invento, con una sal alcalina o alcalinotérrea de un 3-oxiindazol de la fórmula general II un compuesto halogenado de la fórmula general III, según el esquema:

10.



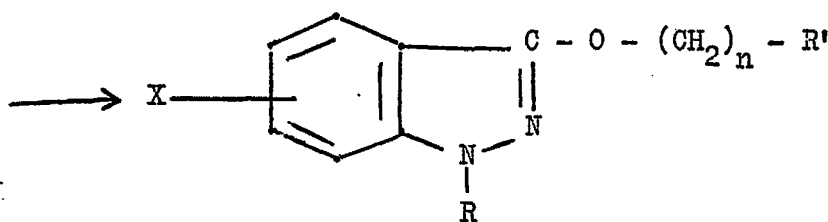
(II)



(III)

15.

20.



(IV)

25.

donde X, R y n tienen el significado expuesto antes, mientras que Me representa un metal alcalino



o el equivalente de un metal alcalinotérreo y R' representa un grupo de carboxilo, carboetoxilo, nitrilo o carboxiamida.

5. Cuando R' tiene significado distinto del de carboxilo, a la reacción que acaba de describirse sigue un proceso de hidrólisis del éster, el nitrilo o la amida de la fórmula general (IV).
10. En el caso específico de los compuestos de la fórmula general (I) en que $n = 2$, puede llegarse también a los mismos compuestos por reacción de las sales alcalinas de la fórmula general (II) con propiolactona.
15. Los compuestos de la fórmula general (I) en que R no representa fenilo ni fenilo sustituido son asequibles además a partir de los correspondientes derivados (indazol-3-il)-oxialcanoicos carentes de substituyentes en la posición 1, por reacción de dichos derivados con haluros de bencilo (eventualmente sustituidos tal como se ha indicado antes) en medio acuoso alcalino.
20. Los compuestos (I) en los que X representa un grupo nitro o amino son obtenibles también a partir de los miembros correspondientes en que X representa hidrógeno, mediante nitración y eventual reducción de los derivados nitro a derivados amino. En este proceso de nitración, el grupo nitro viene a parar a la posición 5 del anillo indazólico.
25. Respecto al esquema general de síntesis que se ha ilustrado antes, los compuestos halogenados III en que R' es

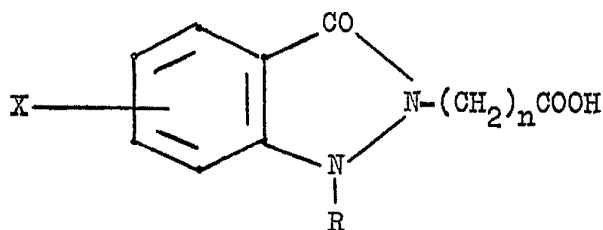
341123



un grupo carboxílico se dejan reaccionar con las sales alcalinas (de preferencia, la sal sódica) de los 3-oxiindazoles en solución acuosa, a temperatura y por tiempo que dependen de las diversas sustancias de partida, pero que varían, generalmente, entre 20° y 80°C y entre 1 y 5 horas. Un método apropiado es también hacer reaccionar la sal alcalina del 3-oxiindazol con la sal sódica del ácido cloroalcanoico, en suspensión en tolueno o xileno hirviente de 1 a 5 horas. Cuando R' representa un grupo de carboalcoxilo, de nitrilo o de carboxiamida, la reacción de los derivados halogenados III con los compuestos II se efectúa en un disolvente inerte (por ejemplo, dioxano). La hidrólisis consecutiva para formar los derivados carboxílicos se efectúa según métodos conocidos.

La reacción entre las sales alcalinas de los 3-oxiindoles de la fórmula general II y la propiolactona se efectúa en medio acuoso, a temperaturas del orden de 50° a 100°C.

En las reacciones mencionadas antes, además de los derivados de la fórmula I pueden formarse compuestos correspondientes a la fórmula Ia:



(Ia)

donde el radical acético o propiónico está ligado con nitrógeno en la posición 2 en vez de estarlo con oxígeno. Por la

341123



selección apropiada de las condiciones de reacción es posible, sin embargo, aislar los compuestos I en estado puro y con rendimientos hasta el 80%.

5. Los derivados I se distinguen de los compuestos Ia por el espectro infrarrojo. Manifiestan una banda intensa alrededor de los 1530 cm^{-1} , que representa la banda más intensa del espectro de los compuestos Ia. Los puntos de fusión de los compuestos I son por lo general inferiores a los de los correspondientes compuestos Ia.

10. Los ácidos (indazol-3-il)-oxialcanoicos I manifiestan interesantes propiedades farmacológicas.

Para la investigación farmacológica se han empleado los métodos siguientes:

15. La toxicidad aguda se determinó en los ratones, por vía intraperitoneal y registrando la mortalidad ocurrida dentro de los cinco días consecutivos al tratamiento. Se efectuó una serie de observaciones sobre el comportamiento utilizando el método de Irwing (1964). Los efectos neurovegetativos se investigaron in vitro registrando la respuesta de los intestinos aislados de los cobayos al estímulo con acetilcolina, histamina y DMPP, así como in vivo registrando la presión arterial y la respuesta a la inyección de adrenalina y al estímulo del vago en un gato anestesiado con cloralosa (70 mg/kg i.p.). La acción analgésica se investigó luego por el método de Sigmund y col. (1957).

25. La acción antiedémica en las ratas se investigó según el método Winter y col. (1962), y la acción antigranu-



lomatososa por el método de Meier y col. (1950).

Se investigaron además dichos derivados respecto a la desnaturalización de la albúmina del suero obtenida por medio del calor (Mizushima, 1963; Mizushima y Suzuki, 1965; 5. Del Basso y Silvestrini).

La acción antiinflamatoria local se investigó utilizando el método de aplicar los productos en el granuloma (Winter y col., 1962) y de aplicar los productos en suspensión al 3% en vaselina a la flictena obtenida por el uso del 10. método de Parrat y West (1958).

La tolerancia local se determinó por aplicación al tejido cutáneo de las ratas o por inyección subcutánea en las ratas.

Los productos I presentaron una toxicidad aguda muy 15. baja, de unos 300 mg/kg i.p., con excepción del ácido (1-o-clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético, que es unas dos veces más tóxico.

Los efectos sobre el comportamiento consisten en la 20. sedación a dosis relativamente altas (50 a 100 mg/kg i.p.) y prostración y convulsiones con dosis subtóxicas. No se percibieron efectos neurovegetativos en estas pruebas ni en las efectuadas utilizando órganos aislados y las respuestas al presor en los gatos. La acción analgésica con la prueba de Sigmund y col., se mantuvo ausente, salvo para el ácido 25. (1-m.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético, que despliega un efecto significativo con dosis de 10 mg/kg s.c.

La acción antiedémica está ausente, y también la



acción sobre el granuloma es escasa o está ausente.

5. Por el contrario, todos los productos manifiestan por contacto acción antiinflamatoria, que es comparable o superior a la de la cortisona. En efecto, no solo inhiben el desarrollo del granuloma cuando se los aplica directamente en una pella de algodón, sino que además reducen claramente las reacciones inflamatorias locales cuando se los aplica como unguentos al 3%.

10. Este resultado aparece particularmente interesante dado que, en cuanto alcanza nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe acción antiinflamatoria local en sustancias que no son de tipo esteroide. Entre la concentración activa más baja y la apta para producir fenómenos de irritación existe un intervalo que va de 1 a 20 y de 1 a 50.

15. La acción antiinflamatoria local está probablemente relacionada con la facultad de dichas sustancias de proteger de la desnaturalización por el calor la albúmina del suero. Por otra parte, se sabe que en la serie de procesos inflamatorios se produce una desnaturalización de las proteínas, la cual es a su vez responsable de muchos de los fenómenos que caracterizan el proceso inflamatorio.

20. Además, dado que todos los medicamentos antirreumáticos conocidos son capaces de inhibir la desnaturalización de la albúmina por el calor, debe considerarse a dichas sustancias como aptas para desplegar acción terapéutica en las afecciones reumáticas en que se presentan en la sangre proteínas anómalas análogas a las que se forman por calentamiento de la albúmina in vitro.

25.



341123

E J E M P L O I

Acido (1-p.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético.

5. Se prepara una solución acuosa de sal potásica de 1-p.clorobencil-3-oxiindazol por disolución de 25,8 g de la substancia en 200 cc de solución de KOH al 14%. Se calienta en baño de maría y se añaden 35 g de ácido monobromoacético, todo de una vez y con agitación. Se prosiguen el calentamiento y la agitación hasta que el pH de la solución ha bajado a
10. 7, lo que se produce al cabo de una media hora. Después de enfriar, se separa por filtración un poco de residuo que eventualmente no se ha disuelto y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el precipitado formado, se le lava con agua y se le disuelve en solución acuosa de K_2CO_3
15. al 10%. Se separa por filtración un poco de residuo no disuelto y se vuelve a acidificar. A continuación se disuelve el ácido (1-p.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético en un ligero exceso de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se vuelve a precipitar por acidificación. Después de lavar
20. con agua y de cristalizar en alcohol al 95%, la substancia muestra un punto de fusión de 117°C. En las aguas madres de la cristalización se manifiestan pequeñas cantidades del ácido (1-p.clorobencil-indazol-3-ona-2-il)-acético isómero.

25. E J E M P L O II

Acido (1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético

- a) Se suspenden en 1 litro de dioxano 246 g de sal sódica



- de 1-bencil-3-oxi-indazol y 131 g de cloroacetamida y se calienta la suspensión en reflujo durante 2 horas. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y se cristaliza el residuo en alcohol. Se obtiene así la amida de ácido (1-bencil-
5. -indazol-3-il)-oxiacético, que muestra un punto de fusión de 135-137°.
- b) 155 g de la amida se someten a reflujo durante 2 horas con una mezcla de 300 cc de dioxano y 300 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento, se añaden
10. 3 litros de agua. Se precipita un aceite que pronto se solidifica. Se le cristaliza en acetona y se le filtra luego en caliente para separar un poco de 1-bencil-3-oxi-indazol no disuelto. El ácido (1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético funde
15. a 160°C.

E J E M P L O III

Acido (1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético

- a) Se disuelven en 70 cc de alcohol absoluto 11 g de sal
20. sódica de 1-bencil-3-oxi-indazol, por calentamiento en ebullición y agitación. Se introduce luego en el curso de 2 a 3 minutos una solución de 3,5 g de cloroacetonitrilo en 5 cc de etanol absoluto y, al cabo de 10 minutos, se añade una segunda
25. porción de 1,7 g de cloroacetonitrilo. Por último, se completa la reacción hirviendo durante 45 minutos todavía. A continuación se deja enfriar la mezcla hasta la temperatura ambien-



341123

E J E M P L O IV

Acido (1-m.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético

5. a) Se disuelven 25,8 g de 1-m.clorobencil-3-oxi-indazol en una solución de metilato sódico preparada a partir de 2,3 g de sodio. Por eliminación del disolvente, queda la sal sódica de 1-m.clorobencil-3-oxi-indazol, que se mezcla con 16,7 g de bromoacetato de etilo y se suspende en 280 cc de
10. 1,2-dimetoxi-etanol. Se agita y calienta a 100°C la suspensión durante 3 horas y, después del enfriamiento, se separa el precipitado por filtración y se concentra el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. Se vuelve a recoger el resi-
15. duo con éter y se le lava a fondo, primeramente con una solución acuosa muy diluida de NaOH y luego con agua. Se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente. La destilación bajo presión reducida proporciona una mezcla constituida por una cantidad principal de éster etílico de ácido (1-m.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético y por éster etílico de ácido
20. (1-m.clorobencil-indazol-3-on-2-il)-acético; la mezcla hierve a 218°C/1,5 Torr.

Análisis

	hallado	C 62,80	H 5,19	N 8,39
25.	para C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃		..	
	calculado	62,70	4,97	8,13.

- b) Se procede a la hidrólisis del éster recién descrito,



- por tratamiento con dos equivalentes de NaOH disueltos en un volumen de agua igual a veinte veces el peso del éster y agitando a 90°C hasta disolución completa. Al cabo de una hora aproximadamente, queda terminada la reacción. Se enfría,
5. se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se recoge el precipitado y se le purifica disolviéndolo en Na₂CO₃ al 10%; por filtración, se separa un poco de residuo insoluble. Acidificando, se obtiene una mezcla de dos isómeros, en la que preva-
10. lece, sin embargo, el ácido (1-m.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético. Para la purificación, se aprovecha el hecho de que el ácido (1-m.clorobencil-indazol-3-on-2-il)-acético es ligeramente soluble en alcohol. Por consiguiente, tratanto la mezcla con alcohol se extrae tan solo ácido (1-m.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético, que se cristaliza finamente en
15. hexano; punto de fusión, 109°C.

E J E M P L O V

Acido beta-(1-bencil-indazol-3-il)-oxipropiónico

20. Se disuelven 25 g de sal sódica de 1-bencil-3-oxi-indazol en una solución de 3 gramos de NaOH en 75 cc de agua. Se calienta la solución a 65-70°C y se le añaden despacio y agitando 11,7 g de propiolactona. Al final de la adición, se calienta por 15 minutos más y se enfría hasta la
25. temperatura ambiente. Luego se acidifica y se extrae con éter. De la solución etérea se precipita un poco de 1-bencil-3-oxi-indazol sin reaccionar. Se filtra el ácido beta-(1-



- bencil-indazol-3-il)-oxipropiónico, se le extrae con solución de bicarbonato al 5% y a continuación se le vuelve a precipitar por acidificación con ácido clorhídrico. Después de cristalizar en benceno, se obtienen 15 g de substancia,
5. que muestra un punto de fusión de 135°C.

E J E M P L O VI

Acido (1-bencil-5-nitro-indazol-3-il)-oxiacético

10. Se suspenden en 200 cc de anhídrido acético 20 g de ácido (1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético. Se enfría la suspensión hasta 0°C y se instilan en ella, despacio, 3,4 cc de HNO₃, de densidad 1,52. Se agita durante 3 horas, o sea hasta obtener la solubilización completa, a lo que sigue la
15. precipitación del derivado nitro. Se filtra, se lava con agua y se cristaliza en benceno; punto de fusión, 155°C.

E J E M P L O VII

Acido (5-acetamino-1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético

20. a) A una solución, calentada a 80°C en baño de maría y agitada, de 30 g de SnCl₂.H₂O en 30 cc de ácido clorhídrico concentrado, se añaden en porciones 14 g de ácido (1-bencil-5-nitro-indazol-3-il)-oxiacético; el compuesto entra en
25. disolución y luego se vuelve parcialmente insoluble. Al final de la adición, se completa la reacción calentando durante 15 minutos a 80°C. Luego se enfría y se separa el precipi-

341123



tado, del cual, por cristalización en alcohol/éter, se obtiene el clorhidrato de ácido (5-amino-1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético.

Las aguas madres de ácido clorhídrico se diluyen con agua y se ajustan a pH 8; se separa el precipitado de sal inorgánica y se neutraliza la solución alcalina a pH 6 con ácido acético. Se separa por filtración el precipitado formado, se le lava y se le cristaliza en dioxano/metanol (1:1). El ácido (5-amino-1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético funde a 217°C (Descomposición).

b) 6 g del ácido (5-amino-1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético en 24 cc de anhídrido acético se calientan a 110°C durante 15 minutos. Luego se vierte la solución en 100 cc de agua y se alcaliniza despacio la mezcla con Na_2CO_3 acuoso. Se clarifica con carbón activado, se filtra, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se separa por filtración el precipitado, se lava éste con H_2O hasta neutralidad y se le cristaliza en etanol. El ácido (5-acetamino-1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético así obtenido funde a 238°C.

E J E M P L O VIII

Acido [1-(2,6-dimetil-3-dimetilsulfamoil)-fenil-indazol-3-il]-oxiacético

Se disuelven en 42 cc de ácido acético 6 g de ácido N-(2,6-dimetil-3-dimetilsulfamoil)-fenil-antranílico,



se añaden 6 g de HNO_2 y se deja reposar durante la noche.

Se vierte la solución en agua y se la deja digerir hasta que el precipitado toma un aspecto blanco. Se filtra, se lava con agua y luego repetidamente con benceno. El ácido N-(2,6-dimetil-3-dimetilsulfamoil)-fenil-N-nitroso-antranílico así obtenido muestra un punto de fusión de 139°C (descomposición).

5.

Se suspenden 22 cc de agua 5,7 g de polvo de zinc y, agitando y manteniendo la temperatura entre 10 y 20°C , se introduce despacio una solución de 10 g de derivado nitroso en 100 cc de ácido acético. Al final de la adición, se

10.

agita todavía por unas 2 horas y luego se calienta durante 10 minutos a 80°C y se vierte la solución en 150 cc de agua. Se ajusta el pH a 6 con carbonato sódico sólido y se separa por filtración el precipitado. Después de cristalización en

15.

alcohol, el 1-(2,6-dimetil-3-dimetilsulfamoil)-fenil-3-oxi-indazol funde a 182°C .

El oxi-indazol se convierte en sal sódica con la cantidad calculada de metilato sódico. Un equivalente de

esta sal, 1,1 equivalentes de cloroacetato sódico seco y

20.

11 partes de xileno se calientan a punto de ebullición durante 4 a 5 horas. Luego se enfría y se extrae con NaOH al 1%.

Se acidifica con ácido clorhídrico, se extrae con éter y de

la solución etérea se extrae con bicarbonato sódico al 7% el

ácido [1-(2,6-dimetil-3-dimetilsulfamoil)-fenil-indazol-3-

25.

-il]-oxiacético. Con la acidificación, se precipita la sustancia casi pura, que puede ser cristalizada en ligroina; punto de fusión, $120-121^\circ\text{C}$.

341123



Procediendo según uno o más de los métodos que aquí se han descrito, pueden prepararse los compuestos siguientes:

5. ácido (1-fenil-indazol-3-il)-oxiacético, de punto de fusión: 164°;
5. ácido (1-m.clorofenil-indazol-3-il)-oxiacético, de punto de fusión: 148° (el intermediario 1-m.clorofenil-3-oxi-indazol, no descrito en la literatura, manifiesta un punto de fusión de 240°);
10. ácido (1-m.trifluorometilfenil-indazol-3-il)-oxiacético, de punto de fusión: 156° (el intermediario 1-m.trifluorometilfenil-3-oxiindazol, no descrito, manifiesta un punto de fusión de 203°);
15. ácido (1-o.clorobencil-indazol-3-il)-oxiacético, de punto de fusión: 156°;
15. ácido (1-bencil-6-cloro-indazol-3-il)-oxiacético, de punto de fusión: 157°;
15. ácido [1-(2,6-dimetilfenil)-indazol-3-il]-oxiacético, de punto de fusión: 130°;
20. ácido [1-(3,2-dimetilfenil)-indazol-3-il]-oxiacético, de punto de fusión: 142°;
20. ácido beta-(1-fenil-indazol-3-il)-oxipropiónico, de punto de fusión: 131°;
25. ácido beta-(indazol-3-il)-oxipropiónico, de punto de fusión: 179°;
25. ácido beta-(1-p.fluorofenil-indazol-3-il)-oxipropiónico, de punto de fusión: 150-152° (el intermediario 1-p.fluorofenil-3-oxiindazol, no descrito, manifiesta un punto de fusión



341123

de 250°);

ácido beta-(1-m.bromofenil-indazol-3-il)-oxipropiónico, de punto de fusión: 89° (el intermediario 1-m.bromofenil-3-oxi-indazol, no descrito, manifiesta un punto de fusión de

5. 242°);

ácido beta-(5-metoxi-indazol-3-il)-oxipropiónico, de punto de fusión: 184°;

ácido 5-cloro-1-bencil-indazol-3-oxiacético, de punto de fusión: 158°;

10. ácido beta-[1-(2,6-dimetil)-fenil-indazol-3-il]-oxi-propiónico, de punto de fusión: 133°;

clorhidrato de ácido (5-amino-1-bencil-indazol-3-il)-oxiacético, de punto de fusión: 230°.

341123

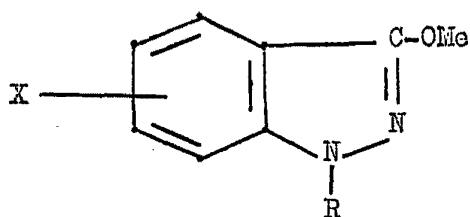


N O T A

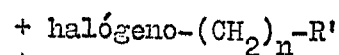
Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas núms. 21810 de 29.6.66 y 15.267 de 21.4.67, existiendo en ellas

5. unidad de invención.

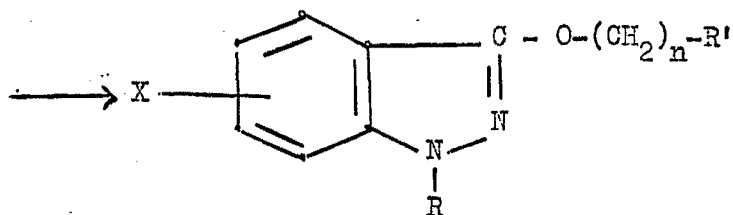
10. 1.- Un procedimiento para preparar ácidos (indazol-3-il)-oxialcanoicos, caracterizado por hacerse reaccionar una sal alcalina de un 3-oxi-indazol de la fórmula general II con un compuesto halogenado de la fórmula general III, conforme al esquema:



(II)



(III)



(IV)

25.

341123



- donde X y R tienen el significado que se ha expuesto antes, mientras que Me representa un metal alcalino y R' representa un grupo de carboxilo, de carboetoxilo, de nitrilo o de carboxiamida, y cuando R' tiene significado distinto del de carboxilo, procederse, según métodos conocidos, a la hidrólisis del éster, el nitrilo o la amida de la fórmula general (IV).
- 5.
10. 2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, para preparar ácidos (indazol-3-il)-oxialcanoicos de la fórmula general (I) en los que $n = 2$, caracterizado por hacerse reaccionar una sal alcalina de un 3-oxiindazol de la fórmula general (II) con propiolactona.
15. 3.- Un procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, para preparar ácidos (indazol-3-il)-oxialcanoicos de la fórmula general (I) en los que R no representa fenilo ni fenilo sustituido, caracterizado por hacerse reaccionar los correspondientes ácidos (indazol-3-il)-oxialcanoicos carentes de substituyentes en la posición 1 con haluros de bencilo, eventualmente substituidos tal como se ha indicado antes.
- 20.
25. 4.- Un procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, para preparar ácidos (indazol-3-il)-oxialcanoicos de la fórmula general (I) en los que X representa un grupo nitro o amino, caracterizado por someterse a nitración y eventual



341123

reducción del grupo nitro los miembros correspondientes en los que X representa hidrógeno.

5.- Un procedimiento para preparar ácidos (indazol-3-il)-oxialcanoicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Junio de 1.967

p. a.

JAIMÉ ISEGG

P. B.

Firmado: ROQUE SANZ HERRERO