

407902



407902

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

DOCTOR ANDREU, S.A.

entidad de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona, Rbla. de Cataluña, núm. 66, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(m-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-3-ALQUILAMINOALCOXI-INDAZOLES Y SUS SALES DE ADICION"

Int. Cl. ² : <u>C07D</u>

24 OCT.

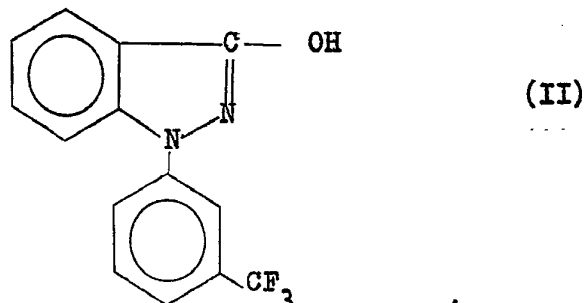


MEMORIA DESCRIPTIVA

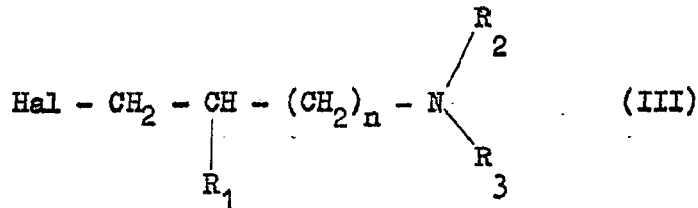
La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de 1-(m-trifluorometil-fenil)-3-alkilaminoalcoxi-Indazoles y sus sales de adición, como un grupo de substancias nuevas que son potenciales antiinflamatorios. - - - - -

5.

La invención se caracteriza esencialmente porque se hace reaccionar una sal alcalino metálica del 1-(m-trifluorofenil)-3-hidroxi-1H-Indazol, de fórmula estructural: - - - - -



con un halógeno alkil-dialquilaminas o halógeno-monoalkilaminas que responde a la fórmula general: - - - - -



10.

en donde: Hal.- es un átomo de halógeno, preferentemente cloro.
 R₁ .- es un hidrógeno o un grupo alkilo bajo, como metilo ó etilo.

407902



24 OCT. 1953

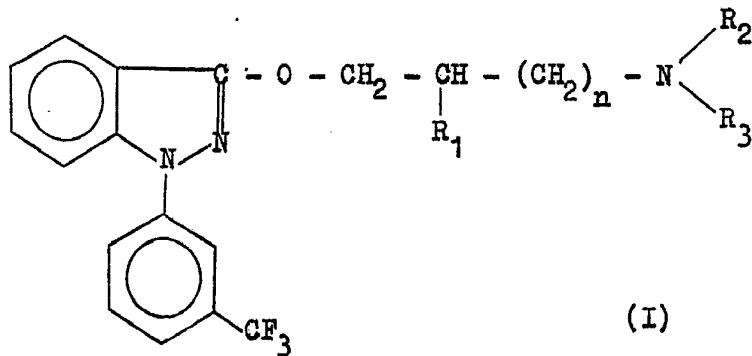
R₂.- es un hidrógeno o un grupo alquilo bajo, como metilo, etilo o isopropilo.

R₃.- es un grupo alquilo bajo, como metilo, etilo o isopropilo, que puede diferir del grupo alquilo de R₂.

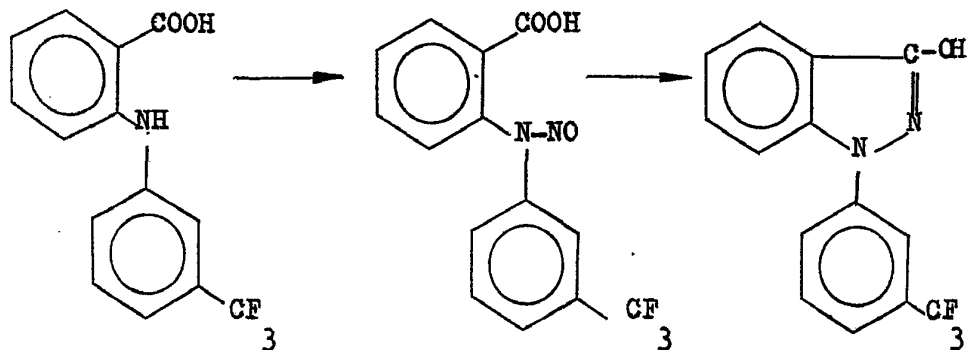
5. NR₂R₃.- tal como es usado en dicha fórmula general, incluye aquellos substituyentes en donde el nitrógeno es parte de un anillo heterocíclico, tal como piperidil o morfolinil.

n.- es cero o 1.

10. para obtener un grupo de sustancias que tienen la fórmula general: -----



15. El compuesto II se puede obtener por la siguiente secuencia de reacciones: -----



407902



ya descrita por G. Zoni - G. Picciola en las págs. 602-603 del Boll. Chim. Farm., 107 (1968). - - - - -

Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas se describe seguidamente unos ejemplos de realización del presente procedimiento, los cuales, dado su carácter meramente

- 5. ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que solicita: - - - - -

EJEMPLO I

- 10. 1-(m-trifluorometilfenil)-3-(β-4-morfolino)-etiloxi-1H-Indazol

Inicialmente se prepara la sal sódica del 1-(m-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-1H-indazol por reflujo durante una hora de una mezcla de 8,34 g (0,03 moles) de 1-(m-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-1H-indazol, 240 ml de dietilenglicol dimetiléter y 1,386 g (0,036 moles) de amido sódico. A la suspensión enfriada de la sal así obtenida se le añade una solución de 5,4 g (0,036 moles) de (4-morfolinil)-2-cloroetano en 20 ml de xileno anhidro, gota a gota. Una vez terminada la adición, se refluja la mezcla de reacción durante 4 horas. Al

- 15. cabo de este tiempo, se enfría y filtra la solución obtenida para eliminar el ClNa formado. El filtrado se concentra al vacío hasta completa eliminación del disolvente. El residuo se disuelve en NaOH al 5 % y la solución acuosa alcalina se extrae varias veces con éter. Se seca el extracto etéreo sobre
- 20. Na₂SO₄ anh., se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen
- 25.

407902

24 OCT. 1954



así 7,8 g de base libre, correspondiente al 1-(m-trifluorometilfenil)-3-(β-4-morfolino)-etiloxi-1H-indazol, que puede ser purificado por destilación al vacío o por formación de una sal sólida y su posterior recristalización. Así, por ejemplo, se disuelve la base líquida en éter anhidro y se trata con éter clorhídrico, formándose un producto sólido, que recristalizado en acetato de etilo rinde 6,2 g de clorhidrato del 1-(m-trifluorometilfenil)-3-(β-4-morfolino)-etiloxi-1H-indazol, de p.f. 215-217°C, con un rendimiento aproximado del 48,3 %.

5.

C H F N O . HCl. Peso molecular: 427,9.
 20 20 3 3 2

Calculado: 56,13 % C; 4,72 % H; 9,82 % N.

Hallado : 56,31% C; 5,15 % H; 9,68 % N.

EJEMPLO 2

15.

1-(m-trifluorometilfenil)-3-γ-dimetilamino-β-metil-propiloxi-1H-indazol.

20.

Se prepara la sal sódica del 1-(m-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-1H-indazol disolviendo 12,51 g (0,045 moles) de dicho hidroxi-indazol sustituido en 50 ml de metanol y posterior adición de una solución de 2,43 g de MeONa en 20 ml de metanol. La disolución resultante se refluja durante 30 min. y luego se concentra hasta sequedad, obteniéndose así la sal sódica deseada. Dicha sal sódica se pulveriza y suspende en 360 ml de dietilenglicol-dimetiléter y se trata, de golpe, con 2,1 g de amiduro sódico. La suspensión resultante se refluja durante una hora, bajo atmósfera de nitrógeno, y al cabo de dicho

25.

407902



tiempo se enfría ligeramente la mezcla de reacción. Se añade rápidamente una solución de 7,33 g (0,054 moles) de 1-cloro-2-metil-3-dimetilaminopropano en 30 ml de xileno anhidro, y la mezcla se refluja durante 4 horas. Se enfría y filtra la solución. El disolvente se evapora al vacío y el residuo se trata de la manera descrita en el Ejemplo 1, obteniéndose 10,5 g del clorhidrato del 1-(m-trifluorometilfenil)-3- γ -dimetilamino- β -metil-propiloxi-1H-indazol, que recristalizado en acetato de etilo rinde 7,9 g de producto puro, de p.f. 192-194^o C.

10. $C_{20}H_{22}F_3N_3O.HCl$. Peso molecular: 413,9.
Calculado: 58,03 % C; 5,35 % H; 10,15 % N; 13,77 % F.
Hallado : 58,03 % C; 5,75 % H; 10,16 % N; 13,46 % F.

EJEMPLO 3

1-(m-trifluorometilfenil)-3- β -N-dietilamino-propiloxi-1H-indazol

15. Se prepara la sal sódica del 1-(m-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-1H-indazol por reacción de 6,46 g de dicho hidroxindazol, suspendidos en 180 ml de xileno anhidro, con 0,92 g de amiduro sódico. La mezcla se refluja durante 1 hora. Al cabo de este tiempo se enfría y se trata con una solución de 4,5 g de 1-cloro-2-(N-dietilamino)-propano en 10 ml de xileno anhidro, añadiéndola de golpe. La mezcla de reacción se refluja durante 4 horas. Se enfría, se filtra, se evapora el disolvente, el residuo se disuelve en NaOH al 5%, se extrae la solución acuosa alcalina con éter en varias porciones, se decolora la solución etérea con carbón activo, se seca sobre Na_2SO_4 anh., se filtra

407902

24 OCT



5. y evapora el disolvente para dar un residuo líquido que es la base libre del producto deseado. Se disuelve en 40 ml de etanol absoluto y se añade sobre una solución de 4,4 g de ácido cítrico en etanol. Se agita y se diluye con el suficiente éter para que la solución se enturbie. Se deja enfriar durante varios días, se filtra y seca para obtener un producto blanco, de p.f. 70-75°C que es la sal cítrica del 1-(m-trifluorometilfenil)-3-β-N-dietilamino-propiloxi-1H-indazol.

$C_{27}H_{32}F_3N_3O_8$. Peso molecular: 583,6.

10. Calculado: 55,57 % C; 5,53 % H; 7,20 % N.
Hallado : 55,23 % C; 5,72% H; 6,98 % N.

De manera similar a los ejemplos 1,2 y 3 se obtienen los siguientes indazoles sustituidos: 1-(m-trifluorometilfenil)-3-β-N-piperidinoetiloxi-1H-indazol, clorhidrato, p.f. 235-236°C (isopropanol) y 1-(m-trifluorometilfenil)-3-β-isopropilaminoetiloxi-1H-indazol, clorhidrato, p.f. 186-188°C (acetato de etilo). - - - - -

20. Descrietas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrá introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la invención que es la que se resume y concreta en la siguiente: - - - - -

N O T A

25. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

407902

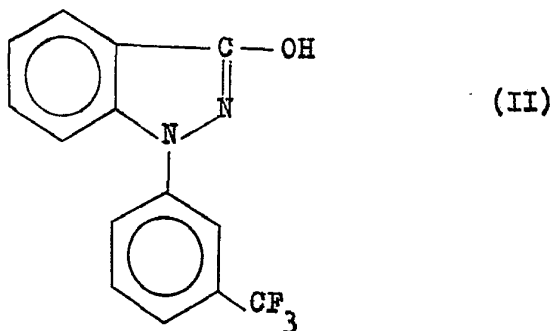


OCT. 1952

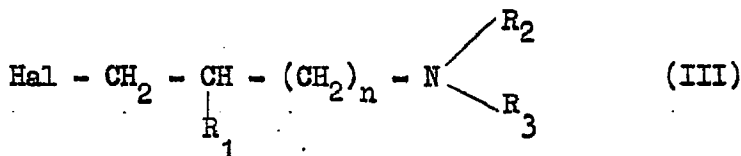
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 1-(m-trifluorometil-fenil)-3-alquilaminoalcoxi-Indazoles y sus sales de adición, caracterizado porque se hace reaccionar una sal alcalino metálica del 1-(m-trifluorofenil)-3-hidroxi-1H-Indazol, de fórmula estructural: - - - - -

5.



con un halógeno alquil-dialquilaminas o halógeno-monoalquilaminas que responde a la fórmula general: - - - - -



10. en donde: Hal.- es un átomo de halógeno, preferentemente cloro.

R₁ .- es un hidrógeno o un grupo alquilo bajo, como metilo o etilo.

R₂ .- es un hidrógeno o un grupo alquilo bajo, como metilo, etilo o isopropilo.

15. R₃ .- es un grupo alquilo bajo, como metilo, etilo o isopropilo, que puede diferir del grupo alquilo de R .

²
NR₂R₃ .- tal como es usado en dicha fórmula general, incluye aquellos substituyentes en donde el nitrógeno es parte de un anillo heterocíclico, tal como piperidil o morfolinil.

20.

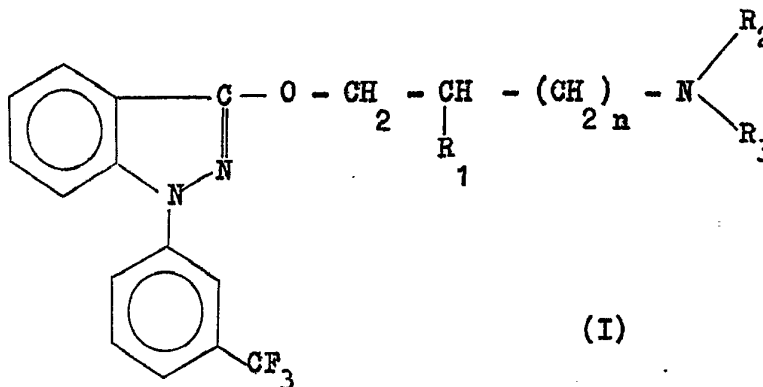


407902 OCT



n.- es cero o 1.

para obtener un grupo de substancias que tienen la fórmula general: -----



5. 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(m-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-3-ALQUILAMINOALCOXI-INDAZOLES Y SUS SALES DE ADICION". -----

Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueva hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 24 OCT. 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

cpf

