

409104

~~409104~~



~~409104~~

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5271. 3700=RA/HP

Fe-17-7-75

Int. Cl. C07D//A61K

409104

Memoria Descriptiva

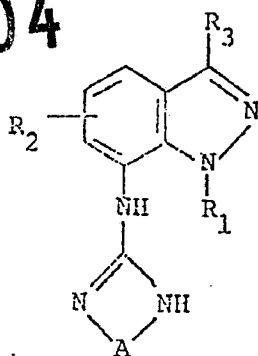
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
7-AMINO-INDAZOL.

Solicitante: WANDER, S.A., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

Esta Invención se refiere a un procedimien-
to para la obtención de 7-amino-indazol, de fórmula I,

409104



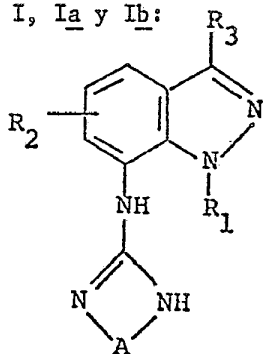
I

5 en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
 R_2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, o alquilo,
alcoxi o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono,
 R_3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo o
alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o hidroxí, y
A es dimetileno, trimetileno, hidroxidimetileno,
hidroxitrimetileno, alquil-dimetileno de 3 a 5
átomos de carbono o alquil-trimetileno de
4 a 6 átomos de carbono.

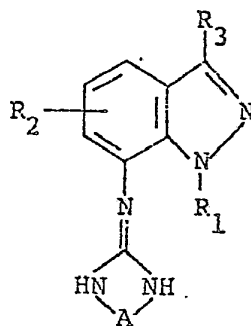
10 Los compuestos de fórmula I son capaces de tautomería.

Las formas tautoméricas están representadas por las fórmulas

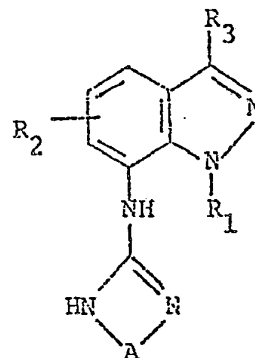
I, Ia y Ib:



I



Ia



Ib

409104

- 3 -



500-5271

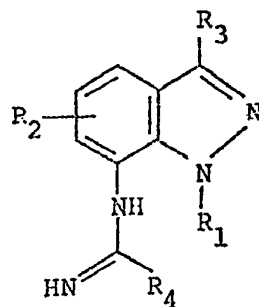
Con fines de simplificación se hace referencia de aquí en adelante a la fórmula I o al nombre químico correspondiente, apropiado, pero el alcance de la invención no deberá quedar limitado al compuesto en la forma particular representada en la fórmula I o definida por un nombre químico correspondiente.

5 Deberá apreciarse además que puede existir una tautomería similar para los compuestos estructuralmente análogos descritos más adelante.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

10

a) se reacciona un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y

15 R_4 es un grupo que se separa, preferentemente un grupo de fórmula

$-S-R_5$, $-O-R_5$ o $-NH-NO_2$,

en donde R_5 es hidrógeno o alquilo de

1 a 3 átomos de carbono,

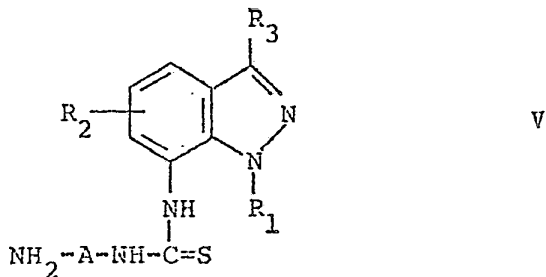


con un compuesto de fórmula III,



en donde A tiene el significado arriba indicado,

b) se somete un compuesto de fórmula V,

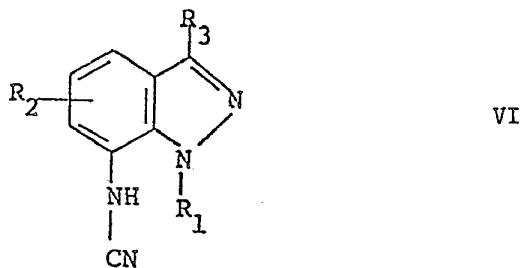


en donde R_1 , R_2 , R_3 y A tienen los significados
arriba indicados,

5

a un cierre de anillo, o

c) se reacciona un compuesto de fórmula VI,



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados,

10

con un compuesto de fórmula III.

409104

- 5 -



500-5271

La variante a) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

Un compuesto de fórmula II puede reaccionarse con un compuesto de fórmula III, preferentemente con un exceso de un compuesto de fórmula III. La reacción puede efectuarse preferentemente en un disolvente inerte, p.ej. un disolvente polar, p.ej. agua o un alcohol de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metanol, un éter cíclico tal como dioxano, o un compuesto nitro tal como nitrometano o nitrobenzeno. Alternativamente, si el compuesto de fórmula III es líquido a la temperatura de la reacción, p.ej. en forma de base libre, puede usarse este compuesto como medio de reacción.

La reacción puede efectuarse, p.ej., a una temperatura desde 50°C hasta la temperatura a la que hierve al reflujo la mezcla de la reacción, convenientemente de 110 a 160°C.

La reacción puede efectuarse convenientemente con un compuesto de fórmula II o III en forma de sal de adición de ácido, convenientemente en la forma de sal de adición de monoácido, p.ej. una forma de sal de ácido p-toluenosulfónico o una forma de sal de halohidrato tal como un yoduro, cuya forma de sal puede formarse in situ en la forma convencional, mediante la adición de ácido a un compuesto de fórmula II o III. Cuando se usa una sal de un compuesto de fórmula II para la reacción, entonces puede usarse como componente de la reacción un compuesto básico de fórmula III, y viceversa.



La variante b) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

El cierre de anillo de un compuesto de fórmula V puede, p.ej., efectuarse convenientemente en un disolvente inerte, preferentemente en un disolvente polar, tal como un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, p.ej. etanol, agua o dimetilformamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura desde 20°C hasta la temperatura a la que hierve al reflujo la mezcla de la reacción, preferentemente desde 60 hasta 110°C. La reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de una base, p.ej. un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido de potasio o de sodio, o un compuesto de metal pesado, tal como óxido de mercurio o acetato de plomo.

La variante c) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

Un compuesto de fórmula VI puede reaccionarse, p.ej., con un compuesto de fórmula III, preferentemente a una temperatura desde 50°C hasta la temperatura a la que hierve al reflujo la mezcla de la reacción, convenientemente desde 110 hasta 160°C. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte, p.ej. un alcohol de 3 a 8 átomos de carbono, tal como n-pentanol, o si el compuesto de fórmula III, p.ej. en forma de base libre, es líquido a la temperatura de la reacción, entonces la reacción puede efectuarse en presencia de un exceso del compuesto de fórmula III como medio de reacción.

409104

- 7 -



500-5271

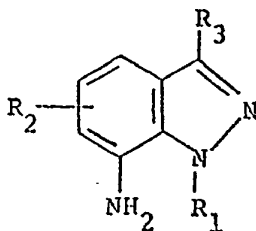
La reacción puede efectuarse preferentemente con una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula VI o fórmula III, convenientemente una forma de sal de adición de monoácido de un compuesto de fórmula III.

5 Los compuestos de fórmulas II y III en forma de base libre pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido mediante reacción con una cantidad apropiada de un ácido para producir, p.ej., una forma de sal de adición de monoácido en la forma convencional.

10 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción en forma conocida, p.ej. mediante extracción, precipitación o formación de sales de adición de ácido, y pueden purificarse en forma conocida, p.ej. mediante recristalización.

15 Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales en la variante a) del procedimiento, pueden producirse como sigue:

a') Un compuesto de fórmula IV,



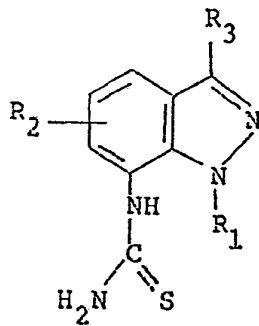
IV

20 en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

puede, p.ej., reaccionarse convenientemente en un disolvente



inerte, p.ej. acetona, preferentemente al punto de ebullición, con isocianato de N-benzoilo, o el producto de la reacción de cloruro de benzoilo y tiocianato de amonio obtenido convenientemente en acetona a una temperatura baja. La N-benzoil-
 5 N'-indazolil-(7)-tiourea resultante puede saponificarse en una solución básica, p.ej. una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, convenientemente al punto de ebullición, para producir N-indazolil-(7)-tiourea de fórmula VII,



VII

10 en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

la que es una forma tautomérica de un compuesto de fórmula II en donde R_4 es $-SR_5$ y R_5 es hidrógeno. El compuesto de fórmula VII puede reaccionarse, p.ej., con un agente de alquilación, p.ej. un haluro de alquilo, convenientemente en
 15 un disolvente inerte, p.ej. metanol, convenientemente al punto de ebullición. El compuesto correspondiente de fórmula II en donde R_4 es un radical $-SR_5$ en donde R_5 es alquilo, puede liberarse de la sal resultante con una base, en caso de ser necesario.



b') Cuando se usa cianato de plata en lugar de tiocianato de amonio en el procedimiento a') precedente, y después de la alquilación del compuesto resultante en una solución alcalina, puede obtenerse un compuesto correspondiente de fórmula II en donde R_4 es un radical $-OR_5$.

c') Un compuesto de fórmula II en donde R_4 es un radical $-NH-NO_2$ puede obtenerse, p.ej., reaccionando un compuesto de fórmula IV con metilnitrosnitroguanidina en forma conocida.

Los compuestos de fórmula V, usados como materiales iniciales en la variante b) del procedimiento, pueden producirse, p.ej., como sigue:

Un compuesto de fórmula IV puede reaccionarse convenientemente a temperatura ambiente, con tiofosgeno preferentemente en un ácido, p.ej. ácido clorhídrico acuoso. El 7-isotiocianato-indazol resultante puede reaccionarse, convenientemente a temperatura ambiente, con un compuesto de fórmula III, convenientemente en un disolvente inerte, p.ej. cloroformo.

Los compuestos de fórmula VI, usados como materiales iniciales en la variante c) del procedimiento, pueden producirse como sigue:

Un compuesto de fórmula VII pueden disolverse o suspenderse en un medio básico acuoso, p.ej. en una solución de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, y puede deshidrosulfurizarse convenientemente al punto de ebullición, mediante un agente de deshidrosulfurización, p.ej. una sal de metal



pesado, tal como acetato de plomo.

Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales
iniciales en el procedimiento arriba indicado, son conocidos o
pueden producirse en forma conocida a partir de materiales
5 conocidos. Los compuestos de fórmula III, también usados como
materiales iniciales, son conocidos.

En cuanto no se describa particularmente la producción
de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse
y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma
10 análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos
conocidos, incluyendo la protección y la desprotección, en la
forma convencional, de grupos sensibles a la reacción, p.ej.
hidroxi, en caso de ser necesario.

Los compuestos de fórmula I, obtenidos de acuerdo con la
15 invención, son compuestos cristalinos o aceitosos a temperatura
ambiente. Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I
pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la
forma convencional, y viceversa.

Acidos inorgánicos adecuados para la formación de sales
20 de adición de ácido son los ácidos halogenhídricos, los ácidos
sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos convenientes son los
ácidos toluenosulfónico, acético, malónico, succínico, málico,
maleico y tartárico.

Los compuestos de fórmula I son nuevos y no han sido
25 descritos hasta ahora en la literatura.

409104

- 11 -



500-5271

Los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

5 Los compuestos de fórmula I exhiben una actividad antihipertensiva, demostrada, p.ej., por una reducción de la presión sanguínea en ratas experimentalmente hipertónicas, de acuerdo con el método de F.Gross, P.Lustallot y F.Sulser [Arch.exper. Path.Pharmakol. 229, 381-388 (1956)].

10 Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como agentes anti-hipertensivos.

La dosificación diaria indicada fluctúa de 0,5 a 30 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única conteniendo de 0,125 a 15 mg del compuesto de fórmula I, o en forma de preparación de acción prolongada.

15 El 7-[imidazolinil-(2)-amino]-1-metilindazol tiene propiedades particularmente interesantes.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo
20 orden de actividad como las formas de base libre. Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse como composiciones farmacéuticas conteniendo un compuesto de fórmula I en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.



Tales composiciones pueden prepararse mediante las técnicas convencionales y pueden presentarse, p.ej., en forma de cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones, para aplicación entérica o parentérica. Aparte de los soportes o diluyentes farmacéuticos usuales, p.ej. agua, alcohol, talco, ácido esteárico, aceites naturales o endurecidos y ceras, estas composiciones farmacéuticas pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización, humectación, solubilización, edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

10 Una tableta representativa contiene 0,2 mg de 7-[imidazolinil-(2)-amino]-1-metilindazol, 1 mg de estearato de magnesio, 4 mg de pirrolidona polivinílica, 5 mg de talco, 10 mg de almidón de maíz, 137,8 mg de lactosa, 0,5 mg de aceite de dimetilsilicona y 1,5 mg de glicol polietilénico 6000.

15 En los Ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir, y se usa la temperatura ambiente, es decir entre 20 y 30°C, a menos que se hagan otras indicaciones.

409104

- 13 -



500-5271

EJEMPLO 1: 7-[Imidazolinil-(2)-amino]indazol
[variante a) del procedimiento]

12,2 g de yoduro de S-metil-N-indazolil-(7)-
isotiouronio se disuelven en 100 cc de metanol absoluto,
5 y a la solución se le añaden 2,7 cc de etilenodiamina.
La mezcla se calienta hasta ebullición al reflujo du-
rante una hora, el disolvente se separa a continuación
mediante destilación y el residuo se calienta hasta
150°C durante una hora. El producto enfriado se disuel-
10 ve en 30 cc de ácido clorhídrico 2 normal y la solución
se alcaliniza débilmente (pH 8-9) con una solución acuosa
2 normal de hidróxido de sodio. Después de separar el
precipitado resultante mediante filtración y de recris-
talizar a partir de metanol, se obtiene 7-[imidazolinil-
15 (2)-amino]indazol con un P.F. de 238-240°C.

El yoduro de S-metil-N-indazolil-(7)-isotio-
uronio, usado como material inicial en este Ejemplo,
se obtiene como sigue:

6 cc de cloruro de benzoilo se añaden a una
20 solución de 5 g de tiocianato de amonio en 25 cc de
acetona en un baño de hielo y se agita durante 10 minu-
tos. Se añade una solución de 6 g de 7-aminoindazol en
50 cc de acetona, y la mezcla resultante se calienta hasta
ebullición al reflujo durante una hora. La mezcla se
25 enfría luego y se diluye con una cantidad 5 veces mayor



de agua. El precipitado resultante se separa mediante filtración, se añade a 70 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, la mezcla se calienta rápidamente hasta el punto de ebullición y se mantiene en ebullición durante 5 minutos. La mezcla de la reacción se acidifica con ácido acético glacial, el precipitado resultante se filtra después de enfriar y se lava con éter. El residuo del filtro se recrystaliza de metanol y luego se disuelve, junto con 6 g de yoduro de metilo, en 100 cc de metanol absoluto. La solución se hierve durante una hora y luego se evapora hasta sequedad. Se obtiene yoduro de S-metil-N-indazolil-(7)-isotiouronio, bruto, el que se usa para la reacción precedente sin mayor purificación.

3-bromo-1-propil-5-propiltio-7-[4-propilimidazolinil-(2)-amino]indazol puede elaborarse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2: 7-[Imidazolinil-(2)-amino]-1-metilindazol
[variante a) del procedimiento]

50 g de yoduro de S-metil-N-[1-metilindazolil-(7)]isotiouronio se hierven al reflujo durante una hora junto con 300 cc de metanol y 9,6 g de etilenodiamina. El disolvente se separa luego mediante destilación y el residuo sólido se calienta hasta 150°C durante una hora. El producto enfriado se distribuye a continuación entre

409104

- 15 -



500-5271

300 cc de cloroformo y 300 cc de una solución acuosa
2 normal de hidróxido de sodio, la fase orgánica se
seca y se evapora hasta sequedad. La cristalización del
residuo a partir de acetato de etilo proporciona 7-
5 [imidazolinil-(2)-amino]-1-metilindazol con un P.F. de
180-182°C.

El yoduro de S-metil-N-[1-metilindazolil-(7)]
isotiouronio, usado como material inicial en este
Ejemplo, se obtiene como sigue:

10 28 cc de cloruro de benzoilo se añaden a una
solución de 30 g de tiocianato de amonio en 200 cc de
acetona en un baño de hielo y se agita durante 10 minu-
tos. A continuación se añaden 28 g de 7-amino-1-metil-
indazol y la solución resultante se calienta hasta
15 ebullición al reflujo durante 2 horas. La mezcla de la
reacción se enfría luego y se diluye con una cantidad
cuatro veces mayor de agua. El precipitado resultante se
separa mediante filtración y se añade a 250 cc de una
solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio. La mezcla
20 resultante se calienta hasta ebullición durante 5 minutos.
La mezcla se enfría a continuación y se acidifica débil-
mente con ácido acético glacial. El precipitado resultan-
te se separa mediante filtración y se lava con éter. La
purificación se efectúa calentando el producto de la



reacción hasta ebullición durante 10 minutos con 200 cc de metanol, enfriando la suspensión y lavando el precipitado resultante con éter.

5 La N-[1-metilindazolil-(7)tiourea, obtenida de este modo, se calienta hasta ebullición durante una hora junto con 30 g de yoduro de metilo en 300 cc de metanol absoluto, y la mezcla se evapora luego hasta sequedad. Se obtiene yoduro de S-metil-N-[1-metilindazolil-(7)]isotio-uronio, bruto, el que se usa para la reacción precedente
10 sin purificación.

EJEMPLO 3: 6-Cloro-7-[imidazolinil-(2)-amino]-1-metilindazol [variante a) del procedimiento]

13,5 g de yoduro de S-metil-N-[6-cloro-1-metilindazolil-(7)]isotiouronio se calientan hasta ebullición
15 al reflujo durante una hora junto con 3 g de etilenodiamina en 100 cc de metanol. Después de separar el disolvente mediante destilación se obtiene una mezcla bruta, de la cual se obtiene 6-cloro-7-[imidazolinil-(2)-amino]-1-metilindazol, con un P.F. de 170-172°C, después de la
20 separación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con una mezcla de cloroformo/heptano/etanol (1:1:1) y después de la recristalización a partir de metanol/acetato de etilo.

El yoduro de S-metil-N-[6-cloro-1-metilindazolil-

409104

- 17 -



500-5271

(7)isotiouronio, usado como material inicial en este Ejemplo, se obtiene como sigue:

5 g de 6-cloro-7-nitro-indazol se disuelven en una mezcla de 14 cc de una solución de sosa cáustica al 30% y 90 cc de agua, se añaden de una vez 8,9 g de sulfato de dimetilo a la mezcla, y esta se agita a 60°C durante una hora. Después de enfriar, el precipitado resultante se separa mediante filtración, se lava bien con agua y se seca. Los dos isómeros resultantes se separan mediante ebullición del producto bruto, machacado, con 150 cc de éter y separación del material no disuelto mediante filtración. El filtrado se filtra nuevamente a través de carbón activo, se concentra hasta 100 cc, se diluye con 200 cc de n-hexano y se concentra mediante evaporación hasta un volumen de 70 cc, se enfría y se filtra. Después de recrystalizar de metanol, los dos precipitados combinados proporcionan 3,1 g de 6-cloro-2-metil-7-nitro-indazol con un P.F. de 160-161,5°C.

El licor madre de n-hexano se concentra mediante evaporación. Después de recrystalizar de metanol, el residuo proporciona 1,1 g de 6-cloro-1-metil-7-nitro-indazol con un P.F. de 97-99°C. 9,9 g de este producto se disuelven en 200 cc de acetato de etilo, se añaden 3 g de un catalizador de carbón de paladio al 5% y se efectúa



la hidrogenación en un recipiente de hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno. Después de dos horas se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtración y la solución se concentra mediante evaporación. Después de recrystalizar de éter de petróleo, se obtienen 7,7 g de 7-amino-6-cloro-1-metilindazol, con un P.F. de 53-55°C, los que se añaden a una solución de 7 g de tiocianato de amonio en 200 cc de acetona, a la que se han añadido 5,5 cc de cloruro de benzoilo en un baño de hielo y que se ha agitado durante 10 minutos. La solución resultante se calienta hasta ebullición al reflujo durante 2 horas, el disolvente se separa casi completamente mediante evaporación y el residuo se diluye con 300 cc de agua, después de lo cual el precipitado resultante se separa mediante filtración, se recoge en 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio y la mezcla se calienta rápidamente hasta ebullición. Después de hervir durante 5 minutos, la solución se enfría, se acidifica débilmente con ácido acético glacial, el precipitado resultante se separa mediante filtración y se lava con éter. La purificación se efectúa recrystalizando el precipitado de metanol. El producto se disuelve en 100 cc de metanol absoluto junto con 7 g de yoduro de metilo, la solución se hierve durante una hora y luego

409104

- 19 -



500-5271

se evapora hasta sequedad. Se obtiene yoduro de S-metil-N-[6-cloro-1-metilindazolil-(7)]isotiouronio,^{bruto} el que se usa para la reacción precedente sin purificación.

EJEMPLO 4: 1-Etil-7-[imidazolinil-(2)-amino]indazol
[variante a) del procedimiento]

5

17 g de yoduro de S-metil-N-[1-etilindazolil-(7)]isotiouronio se calientan hasta ebullición al reflujo durante una hora junto con 4 cc de etilenodiamina en 100 cc de metanol. Después de separar el disolvente mediante destilación se obtiene un residuo, el que se calienta hasta 150°C durante una hora. El producto enfriado se distribuye entre 300 cc de cloroformo y 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, la fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad. Después de 15 recristalizar el residuo de acetato de etilo se obtiene 1-etil-7- [imidazolinil-(2)-amino]indazol con un P.F. de 158-160°C.

20

El yoduro de S-metil-N-[1-etilindazolil-(7)]isotiouronio, usado como material inicial en este Ejemplo, se obtiene como sigue:

50,1 g de 7-nitro-indazol se disuelven en una mezcla de 180 cc de una solución de sosa cáustica al 30% y 1000 cc de agua, y a la solución se le añaden 110 cc de sulfato de dietilo, a temperatura ambiente, mientras se



agita enérgicamente. Después de media hora la mezcla se calienta por si misma hasta 50°C. Se agita a 60°C durante una hora más. Después de enfriar, el precipitado se separa mediante filtración, se lava con agua, se seca y se recoge en 250 cc de cloroformo. La solución se filtra a través de carbón activo y se concentra mediante evaporación. El residuo se recoge en 500 cc de éter y se filtra a través de carbón activo. Los dos isómeros resultantes se separan concentrando la solución de éter hasta 100 cc, diluyendo hasta una cantidad 5 veces mayor con n-hexano, separando el precipitado mediante filtración después de 5 horas y concentrando hasta 200 cc. Nuevamente resulta un precipitado, el que se combina con el primer precipitado. Los precipitados combinados se recristalizan de acetato de etilo/n-hexano, con lo cual se obtienen 11,5 g de 2-etil-7-nitro-indazol con un P.F. de 79-81°C. El licor madre de n-hexano contiene el derivado 1-etilo casi puro. Este licor madre se seca. El residuo proporciona 15 g de 1-etil-7-nitro-indazol con un P.F. de 69-71°C, después de recristalizar de etanol.

9,5 g de este producto se disuelven en 200 cc de acetato de etilo, y a la solución se le añaden 3 g de un catalizador de carbón de paladio al 5%. A continua-

409104

- 21 -



500-5271

ción se efectúa la hidrogenación en un recipiente de hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno. Después de 3 horas se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtración y la solución se concentra mediante evaporación. La amina
5 bruta es suficientemente pura para la reacción siguiente. Después de recrystalizar de hexano, se obtiene 1-etil-7-amino-indazol con un P.F. de 72-75°C, la que se añade a una solución de 8 g de tiocianato de amonio en 50 cc
10 de acetona, a la que se han añadido 7 cc de cloruro de benzoilo en un baño de hielo y la que ha sido agitada durante 10 minutos. La solución resultante se calienta hasta ebullición al reflujo durante 2 horas, y después de enfriar se diluye con una cantidad 4 veces mayor de
15 agua. El precipitado resultante se separa mediante filtración, se añade a 80 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, y la mezcla se calienta rápidamente hasta ebullición. Después de hervir durante 5 minutos, la solución se enfría, se acidifica débilmente
20 con ácido acético glacial, el precipitado resultante se separa mediante filtración y se lava con éter. La purificación se efectúa recrystalizando el precipitado de metanol. El residuo se disuelve en 150 cc de metanol absoluto junto con 8 g de yoduro de metilo, se hierve



durante una hora y se seca a continuación. Se obtiene yoduro de S-metil-N-[1-etilindazolil-(7)]isotiouronio, bruto, el que se usa para la reacción precedente sin purificación.

5 EJEMPLO 5: 7-(Imidazolinil-2-amino)-1-metilindazol
[variante b) del procedimiento]

10 10 g de N-(2-aminoetil)-N'-[1-metilindazolil-
una
(7)]tiourea se añaden a/solución de 2,3 g de hidróxido
de potasio en 30 cc de etanol, y la mezcla resultante se
calienta hasta ebullición al reflujo durante 15 horas.
La mezcla se acidifica luego con ácido clorhídrico con-
centrado y se concentra mediante evaporación. El residuo
se recoge en 150 cc de ácido clorhídrico 4 normal, se
filtra, el filtrado se alcaliniza con una solución acuo-
15 sa 2 normal de hidróxido de sodio y a continuación se ex-
trae dos veces con 100 cc de cloroformo. Las fases or-
gánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se
concentran mediante evaporación. El residuo proporciona
7-(imidazolinil-2-amino)-1-metilindazol, con un P.F. de
20 180-181°C, después de recrystalizar de acetato de etilo.

La N-(2-aminoetil)-N'-[1-metilindazolil-(7)]
tiourea, usada como material inicial en este Ejemplo, se
produce como sigue:

20 g de 7-amino-1-metilindazol se disuelven en

409104

- 23 -



500-5271

600 cc de ácido clorhídrico 3 normal y a la solución resultante se le añaden 24 g de tiofosgeno. La emulsión resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante de color pardo claro se separa mediante filtración y se lava perfectamente con agua. El residuo del filtro se disuelve en un litro de ciclohexano con calentamiento y el material no disuelto se separa mediante filtración. La solución se trata con carbón activo, se filtra y se concentra mediante evaporación. El precipitado de color amarillo claro es suficientemente puro para la reacción siguiente. El 1-metil-7-isotiocianato-indazol resultante tiene un P.F. de 68°C después de recristalizar de ciclohexano.

Una solución de 19 g de 1-metil-7-isotiocianato-indazol en 150 cc de cloroformo se añade por gotas, con agitación, a una mezcla de 30 cc de etilenodiamina y 200 cc de cloroformo. Se sigue agitando durante 20 horas. El pequeño precipitado resultante se separa mediante filtración y el filtrado se concentra mediante evaporación. El aceite obtenido como residuo cristaliza con el transcurso del tiempo. Los cristales se suspenden en 400 cc de agua y se separan mediante filtración después de una hora. El residuo del filtro blanco se disuelve en 300 cc de ácido clorhídrico 4 normal y la solución se filtra. El filtrado



se extrae dos veces con 300 cc de cloroformo, se alcali-
niza a continuación con una solución acuosa 2 normal de
hidróxido de sodio y se extrae nuevamente dos veces con
300 cc de cloroformo cada vez. Los dos últimos extractos
5 de cloroformo se combinan y se concentran mediante evapora-
ción. El residuo se recristaliza de acetato de etilo, con
lo cual se obtiene N-(2-aminoetil)-N'-[1-metilindazolil-
(7)]tiourea con un P.F. de 153-156°C.

10 EJEMPLO 6: 5-Cloro-7-(imidazolinil-2-amino)-1-
metilindazol [variante c) del procedimiento]

12 g de 5-cloro-7-cianamido-1-metilindazol se
calientan hasta ebullición al reflujo durante 4 horas
junto con 36 g de mono-p-toluenosulfonato de etileno-
diamina en 250 cc de n-pentanol. La mezcla se enfría a
15 continuación, con lo cual resulta un precipitado crista-
lino. Este se separa mediante filtración y se lava con
etanol. Los filtrados combinados se concentran mediante
evaporación y el residuo resultante se distribuye entre
400 cc de cloroformo y 400 cc de una solución acuosa
20 2 normal de hidróxido de sodio. La fase orgánica se seca
y se concentra mediante evaporación. Después de recrís-
talizar de metanol, se obtiene 5-cloro-7-(imidazolinil-
2-amino)-1-metilindazol con un P.F. de 218-220°C.

El 5-cloro-7-cianamido-1-metilindazol, usado como

409104

- 25 -



500-5271

material inicial en este Ejemplo, se obtiene como sigue:

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 y 5-cloro-7-nitro-indazol como material inicial se obtiene 5-cloro-1-metil-7-nitro-indazol con un P.F. de 135°C, y a continuación 7-amino-5-cloro-1-metilindazol con un P.F. de 121-123°C, y finalmente N-[5-cloro-1-metilindazolil-(7)]tiourea con un P.F. de 229°C.

20 g de N-[5-cloro-2-metilindazolil-(7)]tiourea se suspenden en 100 cc de agua caliente y la suspensión se convierte en una solución mediante la adición de una solución de 40 g de hidróxido de potasio en 150 cc de agua caliente. Dentro de esta solución se añade rápidamente con agitación una solución hirviente de 33 g de acetato de plomo en 80 cc de agua, con lo cual resulta un precipitado negro. La mezcla se calienta hasta ebullición durante 5 minutos, se enfría luego en un baño de hielo y se filtra en frío. El filtrado se acidifica ligeramente con ácido acético, con lo cual resulta un precipitado blanco, el cual se separa mediante filtración. El 5-cloro-7-cianamido-1-metilindazol resultante es suficientemente puro para la reacción siguiente. Después de recrystalizar de tolueno este compuesto tiene un P.F. de 191-194°C.

Usando los procedimientos descritos en los Ejem-



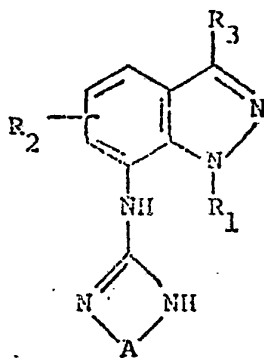
plos precedentes y los materiales iniciales correspondientes se obtienen los compuestos siguientes:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	A	P.F. ° C	
7	CH ₃	H	H	--(CH ₂) ₃ --	241-243	
5	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{H(4)} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	178-179	
9	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{(5)} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	178-182	
10	H	4-CH ₃	H	--(CH ₂) ₂ --	203-205	
11	H	5-CH ₃	H	--(CH ₂) ₂ --	261-263	
12	H	5-Cl	H	--(CH ₂) ₂ --	250-255	
10	13	H	6-Cl	H	--(CH ₂) ₂ --	262-265
14	CH ₃	H	OH	--(CH ₂) ₂ --	315-320	
15	CH ₃	H	CH ₃	--(CH ₂) ₂ --	225-230	
16	CH ₃	4-CH ₃	H	--(CH ₂) ₂ --	170-173	
17	CH ₃	5-CH ₃	H	--(CH ₂) ₂ --	176-180	
15	18	CH ₃	6-CH ₃	H	--(CH ₂) ₂ --	265-274
19	CH ₃	H	Cl	--(CH ₂) ₂ --	179-181	

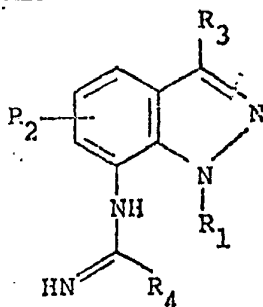
NOTA.-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, bajo los números 17453/71 de fecha 1 de Diciembre de 1971, y 14893/72 de fecha 12 de octubre de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que Conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y, por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 7-AMINO-INDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 7-amino-indazol, de fórmula I,

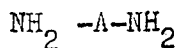


en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, R_2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, o alquilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, R_3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o hidroxilo, y A es dimetileno, trimetileno, hidroxidimetileno, hidroxitrimetileno, alquil-dimetileno de 3 a 5 átomos de carbono, o alquil-trimetileno de 4 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



II

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, y R_4 es un grupo que se separa, con un compuesto de fórmula III,



III

en donde A tiene el significado arriba indicado.

MM

409104

-30-



500-5271

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de 7-amino-indazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ABR. 1975

WANDER S.A.
L. GOMEZ ACEBO Y MUDET
P. P. Firmado: L. Gacto Fernández