



414449

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 española, domiciliada en Barcelona, Rbla. Cataluña, nº 66, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LAS
O-[1-(m-TRIFLUOROMETILFENIL)-INDAZOL-3-il]-
- α -ALQUILOXIACETAMIDAS Y SUS SALES DE ADI-
CION"

414449



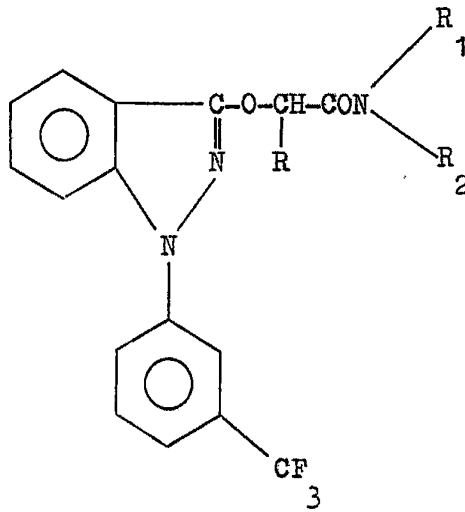
Int. Cl.: C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de las O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]- α -alquil-oxiacetamidas y sus sales de adición, especialmente de las O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]- α -alquil-N,N-dialquilaminoalquil-oxiacetamidas, como un grupo de sustancias nuevas que son potenciales antiinflamatorios y que responden a la fórmula general: - - - - -

5.

10.



(I)

en donde: R puede ser un hidrógeno o un grupo alquilo bajo, como metilo, etilo. - - - - -

15.

R₁ puede ser un hidrógeno o un radical dialquilaminoalquilo, como N,N-dietilaminoetilo o N,N-dietilaminopropilo. - - - - -

R₂ puede ser un radical dialquilaminoalquilo, como N,N-dietilaminoetilo o N,N-dietilaminopropilo y puede dife-

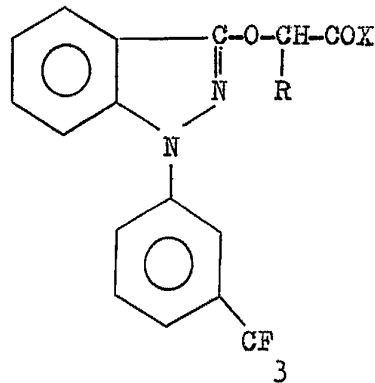
414449



rir o no del otro sustituyente R . - - - - -
1

Los compuestos que tienen la fórmula general (I) pueden ser preparados con un método que es parte de esta invención y que consiste en la reacción de un compuesto de fórmula general: - - -

5.

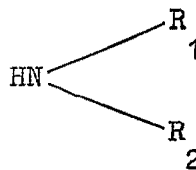


(II)

en donde: R puede ser un hidrógeno o grupo alquilo bajo, como metilo o etilo. - - - - -

10.

X puede ser un átomo de halógeno, preferentemente, cloro con un compuesto de fórmula general: - - - - -



(III)

en donde: R₁ puede ser un hidrógeno o un radical dialquilaminoalquilo, como N,N-dietilaminoetilo o N,N-dietilamino-propilo. - - - - -

15.

414449

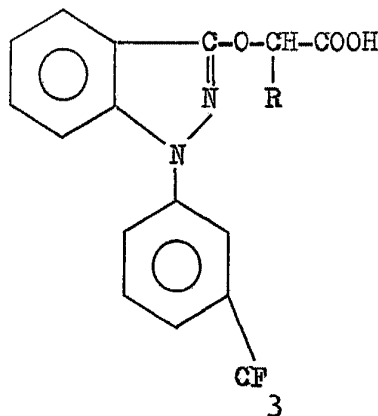


R₂ pueden ser un radical dialquilaminoalquilo, como

N,N-dietilaminoetilo o N,N-dietilaminopropilo y puede diferir o no del otro sustituyente R

5. en presencia de un agente neutralizante del ácido que se forme durante la reacción, tal como un carbonato alcalino o una amina terciaria. También es adecuado usar para este propósito un exceso de la amina primaria o secundaria de reacción.

10. El compuesto II, cuya obtención forma parte de esta invención, puede ser preparado a partir del compuesto de fórmula general:



(IV)

15. en donde R ya ha sido definido anteriormente, por reacción con un agente halogenante, como Cl SO₂ PCl₅ en el disolvente anhidro adecuado.

20. El procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula general IV ya ha sido descrito en la patente nº 411.811 por "Procedimiento para la obtención de ácidos O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-α-alkuil-oxiacéticos y sus ésteres", de la que

414449



es titular el propio solicitante, o en C.A., vol. 71, 61380m (1969

- Para facilitar la comprensión de las precedentes ideas se describen seguidamente unos ejemplos de realización del presente procedimiento, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser interpretados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se recaba. -
- 5.

EJEMPLO I

O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-N,N-dietilaminoetiloxiacetamida. - - - - -

10. Inicialmente se prepara el cloruro del ácido [1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-oxiacético. Para ello, se suspenden 5,9 g del ácido en 100 ml de benceno anhidro y se le adiciona lentamente y gota a gota, una solución de 4,2 g de cloruro de tionilo en 10 ml de benceno anhidro. La mezcla se refluje durante 2 horas y al cabo de este tiempo se elimina el exceso de Cl₂ SO₂ y posteriormente todo el disolvente. Queda un residuo oleoso, de color oscuro, que disuelto en éter, decolorado con carbón activo, filtrado y evaporado el disolvente rinde casi cuantitativamente el cloruro del ácido [1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-oxiacético, como un líquido aceitoso claro, que es purificable por destilación al alto vacío, aunque tiene la suficiente pureza como para ser usado tal cual en la siguiente reacción. -
- 15.
- 20.

25. Se disuelven 8 g de cloruro del ácido [1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-oxiacético en 100 ml de éter anhidro y la solución así obtenida se trata, lentamente y en frío, con 2,4 g de N,N-dietilaminoetilamina en 20 ml de éter anhidro. La solución obtenida se refluje durante 2 horas y al cabo de este tiempo se enfría y filtra. El sólido obtenido se seca y posteriormente se re-

414449



crystaliza en acetato de etilo para rendir 7,3 g de clorhidrato de [1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-N,N dietilaminoetiloxiacetamida, de p.f. 169-171° C. El rendimiento aproximado es del 60%. - - - - -

5. EJEMPLO II

O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-α-metil-N,N-dietilaminoetiloxiacetamida. - - - - -

10. Se prepara inicialmente el cloruro del ácido O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-α-metil-oxiacético, por reacción de 5,5 g del ácido, disueltos en 100 ml de benceno anhidro, con 3,74 g de cloruro de tionilo disueltos en 10 ml de benceno anhidro y posterior reflujo durante 2 horas de la mezcla reaccionante. Operando como en el ejemplo I se obtiene el cloruro prácticamente con rendimiento cuantitativo. - - - - -

15. Se disuelven 5,8 g del cloruro del ácido O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-α-metil-oxiacético en 100 ml de éter anhidro. Se agitan y se le añade en frío, una solución de 1,7 g de N,N-dietilaminoetilamina en 20 ml de éter anhidro. Se refluye durante 2 horas. Se alcaliniza con exceso de NaOH al 5%.

20. Se decanta la capa etérea y se extrae la capa acuosa con éter varias veces. Se juntan los extractos etéreos, se decoloran con carbón activo, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora

25. el disolvente para dar un residuo aceitoso que pesa 3,3 g y que es la O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-α-metil-N,N-dietilaminoetiloxiacetamida. Se disuelven los 3,3 g de la base libre en 20 ml de etanol absoluto y se adicionan sobre una solución concentrada de 0,8 g de ácido oxálico en etanol absoluto. Se agita y se enfría en la nevera. Se filtra el sólido formado y se obtiene así

414449



un producto blanco, cristalino que funde a 93-96° C. Recristalizado en etanol absoluto rinde 2 g de hemioxalato de la O-[1-(m-trifluorometilfenil-Indazol)-3-il]-α-metil-N,N-dietilaminoetiloxiacetamida de p.f. 92-94° C y con un rendimiento aproximado del 60%. - - - - -

5.

De manera similar a los ejemplos I y II se obtienen la O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-N,N-dietilaminopropiloxiacetamida, hemioxalato p.f. 156-158° C (etanol), la O-[1-(m-trifluorometilfenil-Indazol-3-il)-α-metil-N,N-dietilaminopropiloxiacetamida, hemioxalato p.f. 123-125° C (etanol) y la O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-N,N-bis-dietilaminoetiloxiacetamida. - - - - -

10.

Descritas 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 su esencialidad, que es la que se resume y concreta en las reivindicaciones que siguen: - -

15.

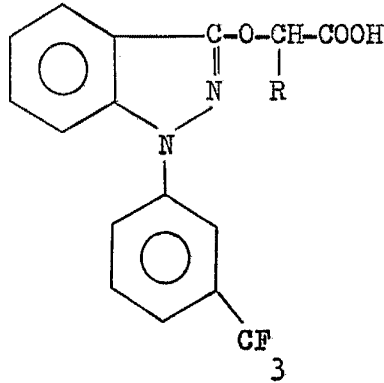
N O T A

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

R E I V I N D I C A C I O N E S

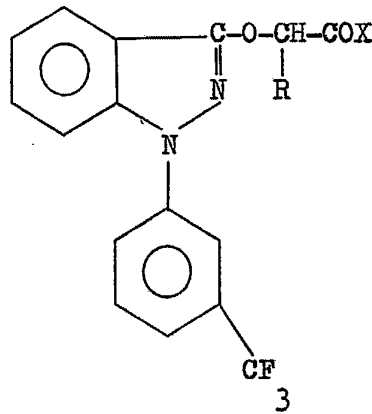
20. 1.- Procedimiento para la obtención de las O-[1-(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-α-alquil-oxiacetamidas y sus sales de adición, caracterizado porque en una primera fase, se hace reaccionar un ácido de fórmula general: - - - - -

414449



(IV)

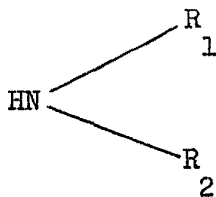
5. en donde: R puede ser un hidrógeno, o un grupo alquilo bajo. -
 con un agente halogenante, para obtener haluros de ácido O[1-
 -(m-trifluorometilfenil)-Indazol-3-il]-α(-alquil-oxiacéticos, de
 fórmula general: -----



(II)

15. en donde: X es un halógeno, preferentemente cloro. -----
 R es un hidrógeno, o un grupo alquilo bajo. -----
 y, en una segunda fase se hace reaccionar, en medio disolvente
 anhidro, un haluro de un ácido de fórmula general II, como una
 amina sustituida de fórmula general: -----

414449

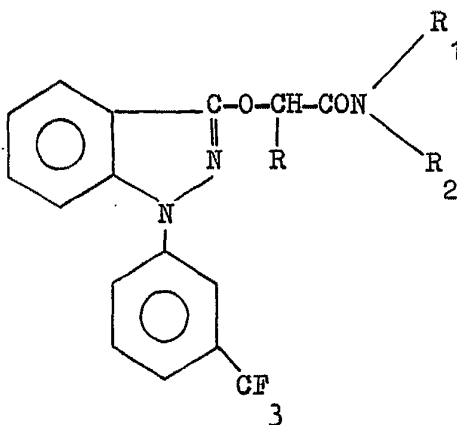


(III)

5. en donde: R₁ puede ser un hidrógeno, o un radical dialquilamino alquilo. -----

R₂ puede ser un radical dialquilaminoalquilo, que puede diferir del otro sustituyente. -----

10. para obtener un compuesto de fórmula general: -----



(I)

en donde: R puede ser un hidrógeno, o un grupo alquilo bajo. -

R₁ puede ser un hidrógeno, o un radical dialquilaminoalquilo. -----

15. -----

R₂ puede ser un radical dialquilaminoalquilo. -----

todo ello en presencia de un agente neutralizante del ácido que se forma durante la reacción. -----

414449



2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LAS O-[1-(m-
-TRIFLUOROMETILFENIL)-INDAZOL-3-il]-X-ALQUILOXIACETAMIDAS Y SUS
SALES DE ADICION". -----

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la pre-
sente memoria que consta de diez hojas foliadas y mecanografia-
das por una sola de sus caras.

MADRID, 5 MAYO 1973
P. A. M. CURELL SUÑOL

Man. Luca