

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		424.902	
		3-4-74	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
4916/73	5 de abril de 1973	Suiza

41 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C-07-D	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE INDAZOL

71 SOLICITANTE (S)
WANDER A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Berna

74 INVENTOR (ES)
PETER NEUMANN

73 TITULAR (ES)

72 REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5300/I

3700/RA/HP

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE INDAZOL.

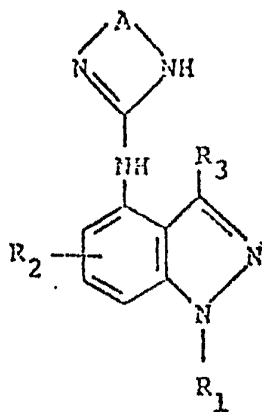
-----

*Solicitante:* WANDER A.G., entidad suiza, residente en Berna,  
Suiza.

-----

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de indazol, según la variante de procedimiento a) más adelante indicada.

De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I,



I

en donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

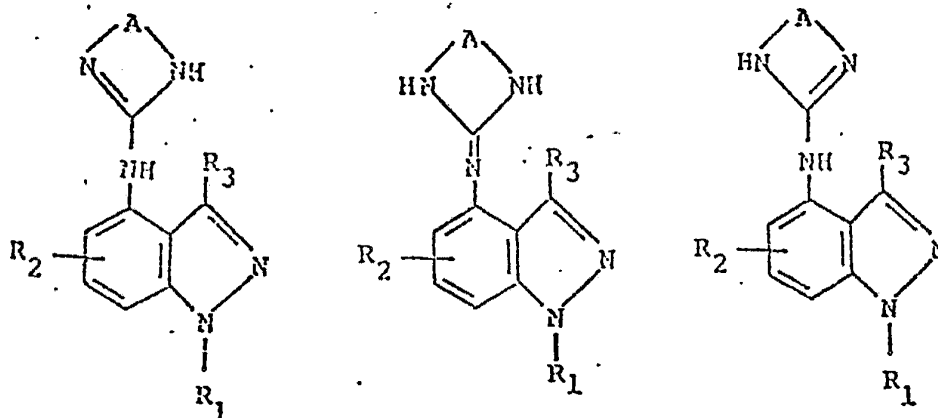
$R_2$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, o alquilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, y

$R_3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o hidroxilo, y

A es dimetileno o trimetileno, en donde un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por hidroxilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

En la fórmula I halógeno preferentemente significa bromo o cloro. El alquilo puede ser alquilo de cadena lineal o ramificado, p.ej. metilo, etilo, o propilo de cadena lineal o ramificado.

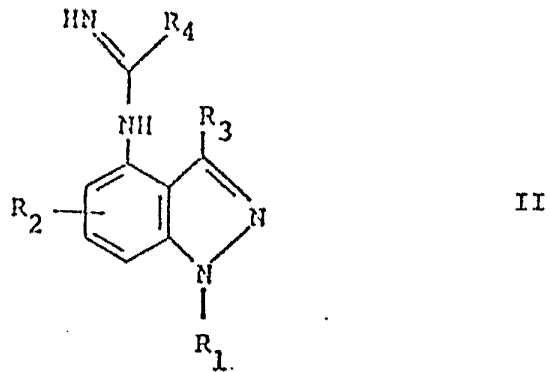
Los compuestos de fórmula I son capaces de tautomería. Las formas tautoméricas están representadas por las fórmulas:



Con fines de simplificación, se hace referencia de aquí adelante a la fórmula I, o al nombre químico correspondiente apropiado al referirse a las tres fórmulas arriba indicadas, pero esto no quiere decir que la invención quede limitada al compuesto en la forma particular representada en la fórmula I o definida por un nombre químico correspondiente. Deberá apreciarse además que puede existir una tautomería similar para los compuestos estructuralmente análogos descritos a continuación y en cuyo caso son aplicables consideraciones similares.

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

a) se reacciona un compuesto de fórmula II,



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

$R_4$  es un grupo reactivo capaz de ser disociado con el átomo de hidrógeno de una amina,

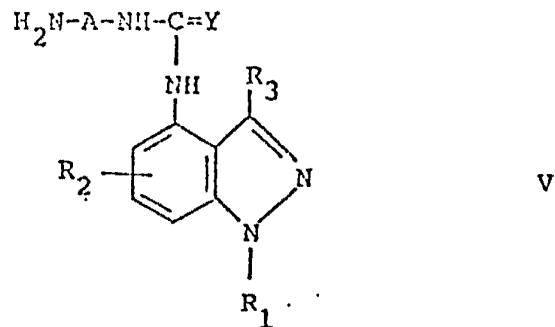
5

con un compuesto de fórmula III,



en donde A tiene el significado arriba indicado,

o b) se somete un compuesto de fórmula V,

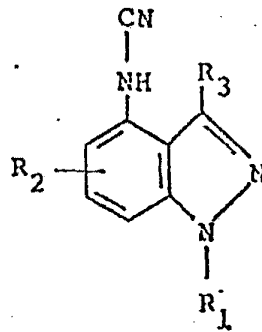


en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados  
arriba indicados, e

Y es oxígeno o azufre,

a un cierre de anillo,

5 o c) se reacciona un compuesto de fórmula VI,



VI

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

con un compuesto de fórmula III.

El procedimiento indicado en la sección a)  
10 puede efectuarse en la forma descrita a continuación:

El grupo reactivo  $R_4$  capaz de ser disociado  
preferentemente significa un grupo  $-Y-R_5$ ,  $-NH-NO_2$  o  
 $-NH-R_5$ , en donde  $R_5$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3  
átomos de carbono, e Y es oxígeno o azufre. La reacción  
15 se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, p.ej.  
agua, un alcohol de 1 a 8 átomos de carbono tal como  
metanol, o en dioxano, nitrometano o nitrobenceno. Es  
conveniente usar una temperatura desde 50 hasta 200°C,

preferentemente desde 110 hasta 160°C. Cuando se usa para la reacción una forma de sal de un compuesto de fórmula II, entonces se usa como participe en la reacción un compuesto básico de fórmula III y viceversa. Cuando se usa un compuesto básico de fórmula III, éste puede reemplazar el disolvente. Formas de sal adecuadas de los compuestos de fórmulas II y III son las sales de ácido halogenhídrico y las sales de ácido p-tolueno-sulfónico. Es conveniente usar un exceso de un compuesto de fórmula III.

El procedimiento indicado en la sección b) puede efectuarse en la forma descrita a continuación:

El cierre de anillo de un compuesto de fórmula V se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, preferentemente en un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, tal como etanol, o en agua o dimetilformamida. Es conveniente usar una temperatura desde 20 hasta 150°C, preferentemente desde 60 hasta 110°C, y es conveniente la 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, p.ej. óxido de mercurio o acetato de plomo.

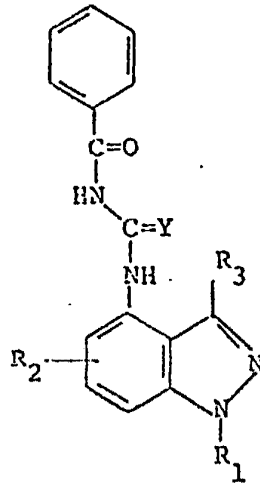
El procedimiento indicado en la sección c) puede efectuarse en la forma descrita a continuación:

Un compuesto de fórmula VI<sup>-</sup> puede reaccionarse con un compuesto de fórmula II o una forma de monosal del mismo, preferentemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un alcohol de 3 a 8 átomos de carbono tal como n-pentanol. Es conveniente usar una temperatura de 50 a 200°C, preferentemente 110 a 160°C. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un exceso de una monosal de un compuesto de fórmula III. Cuando se usa como participe en la reacción un compuesto básico de fórmula III, éste puede reemplazar el disolvente.

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 sal, y pueden purificarse en forma conocida, p.ej. mediante recristalización.

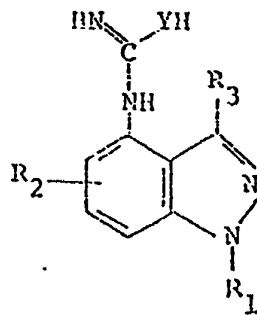
Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales en el procedimiento de la sección a), pueden producirse mediante un procedimiento caracterizado porque

a') se saponifica un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en donde  $R_1$  a  $R_3$  e Y tienen los significados  
arriba indicados,  
para producir un compuesto de fórmula IIa,

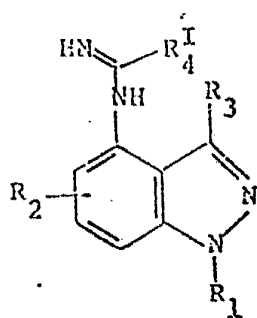


IIa

en donde  $R_1$  a  $R_3$  e Y tienen los significados  
arriba indicados,

5

o b') se alquila un compuesto de fórmula IIa arriba  
definida, para producir un compuesto de fórmula IIb,



IIb

en donde  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados  
arriba indicados, y

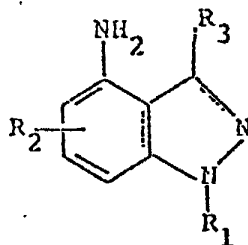
$R_4^I$  es  $-YAlk$  ,

en donde Y tiene el significado  
arriba indicado, y

Alk es alquilo de 1 a 3  
átomos de carbono,

5

o c') se reacciona un compuesto de fórmula IV,

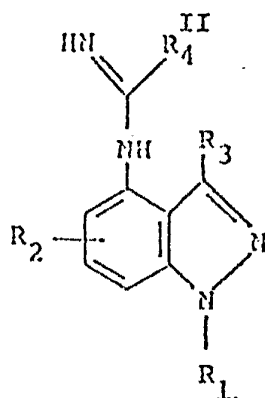


IV

en donde  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados  
arriba indicados,

10

con cianamida o una cianamida de alquilo, cuyo  
radical alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono,  
en presencia de un ácido, para producir un  
compuesto de fórmula IIc,



IIc

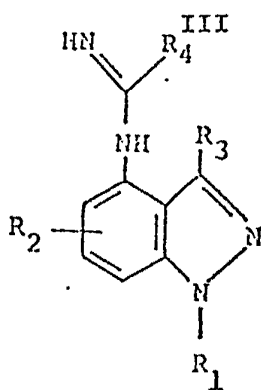
en donde R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, y

R<sub>4</sub><sup>II</sup> es -NH-R<sub>5</sub>,

en donde R<sub>5</sub> tiene el significado arriba indicado,

5

o d') se reacciona un compuesto de fórmula IV con metilnitroso-guanidina, para producir un compuesto de fórmula IIId,



IIId

en donde  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados  
arriba indicados, y

$R_4^{\text{III}}$  es  $-\text{NH}-\text{NO}_2$ .

La variante a') del procedimiento puede efectuarse como sigue:

La reacción puede llevarse a cabo bajo cualesquiera condiciones de saponificación alcalina, usuales, p.ej. en una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio. La temperatura de reacción puede ser la temperatura de ebullición.

Un compuesto de fórmula VIII puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula IV, p.ej. mediante reacción con el producto de reacción obtenido de cloruro de benzoilo y tiocianato de amonio o cloruro de benzoilo y cianato de plata. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte tal como acetona.

La variante b') del procedimiento puede efectuarse bajo las condiciones usuales. El agente de alquilación preferentemente es un haluro de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente el yoduro o bromuro, p.ej. yoduro o bromuro de metilo. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, p.ej. metanol. Una temperatura de reacción adecuada es la temperatura de ebullición.

La variante c') del procedimiento puede efectuarse bajo las condiciones usuales en presencia de un ácido, p.ej. ácido clorhídrico. Una temperatura de reacción adecuada es de 60 a 140°C. Puede usarse etanol como disolvente inerte.

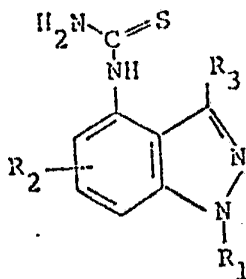
La variante d') del procedimiento puede efectuarse bajo las condiciones usuales para las reacciones de metilnitroso-guanidina.

Los compuestos de fórmula V, usados como materiales iniciales en el procedimiento de la sección b), pueden producirse en la forma descrita a continuación:

Un compuesto de fórmula IV puede reaccionarse con tiofosgeno, preferentemente en ácido clorhídrico, p.ej. 3 normal. Es preferible usar la temperatura ambiente. El 4-isotiocianato-indazol resultante puede dejarse reaccionar con un compuesto de fórmula III en un disolvente inerte tal como cloroformo, convenientemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula VI, usados como materiales iniciales en el procedimiento de la sección c), pueden producirse en la forma descrita a continuación:

Un compuesto de fórmula II<sub>a</sub>, en donde Y = S, y que tiene una forma tautomérica de fórmula:



puede disolverse en un medio acuoso-alcalino, p.ej. una  
solución de un hidróxido de metal alcalino, tal como  
hidróxido de potasio en agua. La solución puede luego  
calentarse hasta ebullición, y a la solución hirviente  
5 puede añadirse un agente de deshidrosulfonación, 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  
10 partir de materiales iniciales 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 conoci-  
15 dos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con  
procedimientos conocidos, o en forma análoga a los proce-  
dimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Las formas de base libre de los compuestos arriba indicados, p.ej. los compuestos de fórmulas I y II, pueden convertirse en forma convencional en formas de sal de adición de ácido y viceversa.

5 Los ácidos inorgánicos adecuados para la formación de sales son: los ácidos halogenhídricos, los ácidos sulfúrico y fosfórico, y los ácidos orgánicos convenientes son: los ácidos toluenosulfónico, acético, malónico, succínico, málico, maleico y tartárico.

10 En los siguientes Ejemplos no limitativos se usa la temperatura ambiente (entre 20 y 30°C) a menos que se hagan otras indicaciones.

EJEMPLO 1: 4-(2-imidazolin-2-ilamino)-1H-indazol  
[variante a) del procedimiento]

17,5 g de yoduro de S-metil-N-1H-indazolil-(4)-isotiuronio se disuelven en 100 cc de metanol, y a  
5 la solución se le añaden 4 cc de etilendiamina. La  
mezcla se calienta hasta ebullición al reflujo durante  
1 hora, el disolvente se separa luego mediante destila-  
ción, y el residuo se calienta hasta 150°C durante 1 hora.  
El producto enfriado se disuelve en 250 cc de ácido clor-  
10 hídrico 2 normal, se añade algo de carbón activo y se  
calienta hasta ebullición durante corto tiempo. La solu-  
ción enfriada se filtra y el filtrado se alcaliniza  
débilmente con solución 2 N acuosa de hidróxido de sodio.  
El precipitado se separa mediante filtración y se lava  
15 con agua, se suspende luego en 150 cc de metanol y se  
calienta hasta ebullición. La mezcla enfriada se filtra.  
El precipitado se lava con metanol y éter y es  
4-(2-imidazolin-2-ilamino)-1H-indazol con un P.F.  
de 312-314°C.

20 El yoduro de S-metil-N-1H-indazolil-(4)-  
isotiuronio, usado como material inicial en este  
Ejemplo, se obtiene como sigue:

9 cc de cloruro de benzoilo se añaden a una  
solución de 8 g de tiocianato de amonio en 70 cc de  
25 acetona en un baño de hielo, y la mezcla se agita

durante 10 minutos. Se añade una solución de 9 g de 4-amino-indazol en 200 cc de acetona, y la mezcla resultante se calienta hasta ebullición al reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentra luego hasta la mitad de su volumen y se diluye con 500 cc de agua. El precipitado resultante se separa mediante filtración, se añade a 250 cc de una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, la mezcla se hace hervir rápidamente y se mantiene al punto de 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 agua. El residuo del filtro se hierve junto con 10 g de yoduro de metilo en 150 cc de metanol absoluto durante 1 hora y luego se evapora hasta sequedad. Se obtiene yoduro de S-metil-N-1H-indazolil-(4)-isotiuronio bruto y éste se usa para la reacción arriba indicada sin mayor purificación.

P.F. 200-203°C de acetato de etilo/metanol.

EJEMPLO 2: 3-cloro-4-(2-imidazolin-2-ilamino)-1H-indazol [variante b) del procedimiento]

2,7 g de N-(2-aminoetil)-N'-(3-cloro-1H-imidazolil-4)tiourea se añaden a una solución de 0,7 g de hidróxido de potasio en 100 cc de metanol, se añaden 2,8 g de acetato de plomo, y la mezcla resultante se calienta hasta ebullición al reflujo durante una hora.

El sulfuro de plomo negro se separa luego mediante filtración y el filtrado incoloro se concentra mediante evaporación. El residuo se distribuye entre agua y cloróformo. La fase orgánica se seca y se concentra mediante evaporación. El residuo se cristaliza de isopropanol, con lo cual se obtiene 3-cloro-4-(2-imidazolin-2-ilamino)-1H-indazol; el acetato del mismo tiene un P.F. de 245-250°C.

La N-(2-aminoetil)-N'-(3-cloro-1H-indazolil-4)tiourea, usada como material inicial en este Ejemplo, se produce como sigue:

8,3 g de 3-cloro-4-nitro-1H-indazol se disuelven en 100 cc de acetato de etilo, a la solución se le añaden 2 g de un catalizador de paladio al 5 %/ carbón y se efectúa la hidrogenación en un recipiente de hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno bajo condiciones normales. Después de 2 horas se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtración y la solución se concentra mediante evaporación. El 4-amino-3-cloro-1H-indazol resultante es suficientemente puro para la reacción siguiente. 4,6 g de este producto se disuelven en 160 cc de ácido clorhídrico 3 normal, y a la solución resultante se le añaden 6 cc de tiofosgeno. La emulsión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. El

precipitado resultante de color pardo claro se separa mediante filtración y se lava perfectamente con agua. Se efectúa la purificación recogiendo el precipitado en 500 cc de éter. La solución se filtra a través de carbón activo y se concentra mediante evaporación. El residuo es suficientemente puro para la reacción siguiente. Después de recristalizar de metanol, se obtiene 3-cloro-4-isotiociano-1H-indazol con un P.F. de 216-220°C.

Una solución de 5,6 g de 3-cloro-4-isotiociano-1H-indazol en 200 cc de éter se añade por gotas, con agitación, a una mezcla de 5,5 cc de etilendiamina y 200 cc de éter en el transcurso de 1 hora. El aceite resultante se separa de la solución de éter y se recoge en 300 cc de metanol. La solución se filtra a través de carbón activo y se concentra hasta un pequeño volumen (15 cc). El producto que cristaliza se separa mediante succión y se lava con acetato de etilo y luego con éter. Se obtiene N-(2-aminoetil)-N'-(3-cloro-1H-indazolil-4)-tiourea con un P.F. de 175-178°C.

EJEMPLO 3: 4-(2-imidazolin-2-ilamino)-1H-indazol  
[variante c) del procedimiento]

5,7 g de 4-cianamido-1H-indazol se calientan hasta ebullición al reflujo durante 4 horas, junto con 22,5 g de mono-p-toluenosulfonato de etilendiamina en 150 cc de n-pentanol. Luego se enfría, con lo cual se

obtiene un precipitado cristalino. Este se separa mediante filtración y se lava con etanol. Los filtrados combinados se concentran mediante evaporación y el residuo resultante se distribuye entre 300 cc de cloroformo y 5 300 cc de solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio. Se obtiene un precipitado de color beige claro, el que se separa y se lava con metanol. Este precipitado se suspende en 100 cc de metanol y se calienta hasta ebullición. La mezcla resultante se filtra. El residuo 10 se lava con metanol y éter y es 4-(2-imidazolín-2-ilamino)-1H-indazol con un P.F. de 310-314°C.

El 4-cianamido-1H-indazol, usado como material inicial en este Ejemplo, se obtiene como sigue:

8 g de (1H-indazolil-4)tiourea, con un P.F. 15 de 225-226°C, se suspenden en 75 cc de agua caliente, y la suspensión se convierte en una solución mediante la adición de una solución de 25 g de hidróxido de potasio en 60 cc de agua caliente. Dentro de esta solución se vierte rápidamente, con agitación, una solución caliente, 20 hirviente, de 19 g de acetato de plomo en 45 cc de agua. Se obtiene un precipitado negro. La mezcla se calienta hasta ebullición durante 5 minutos, luego se enfría en un baño de hielo y se filtra mientras está fría. El filtrado se acidifica ligeramente con ácido acético, con 25 lo cual se obtiene un precipitado blanco, el que se separa mediante filtración. El residuo se disuelve en

acetato de etilo, se filtra a través de carbón activo y se concentra mediante evaporación. El 4-cianamido-1H-indazol resultante es suficientemente puro para la reacción siguiente. Después de recristalizar de alcohol acuoso, este compuesto tiene un P.F. de 218-220°C.

Usando los materiales iniciales correspondientes y uno de los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 3, se obtienen los compuestos siguientes de fórmulas I, IIa, IIb, V y VI, en donde A es dimetileno:

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	P.F.
4	H	5-Cl	H	190-194°
5	H	H	Cl	245-250° acetato (análogo al Ejemplo 2)
6	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	H	173-176°
7	CH <sub>3</sub>	H	Cl	253-255°
8	H	H	Br	
9	H	H	OH	
10	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O-	
11	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub> S-	H	
12	H	6-CH <sub>3</sub>	H	285-288°
13	H	7-CH <sub>3</sub>	H	
14	H	6-OH	H	
15	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub> O-	H	
16	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub> S-	H	
17	CH <sub>3</sub>	5-Cl	H	145-147°
18	H	5-CH <sub>3</sub>	H	265-270° (clorhidrato 304-309°)
19	CH <sub>3</sub>	H	H	228-230°
20	H	H	H	312-314° (análogo a los Ejemplos 1 y 3)

Los compuestos de fórmulas I y IIa a IId tienen actividad farmacológica. Los compuestos exhiben particularmente una actividad antihipertensiva, demostrada por los ensayos usuales, p.ej. el ensayo con la rata hipertónica, de acuerdo con el método de F.Gross, P.Lustallot y F.Sulser, Arch.exper. Path.Pharmakol. 229, 381-388 (1956).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes antihipertensivos. Para este uso una dosificación diaria indicada es de aprox. 0,5 a aprox. 30 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene de aprox. 0,1 a aprox. 15 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmulas I y IIa a IId pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma convencional. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, IIa, IIb, IIc o IId, 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

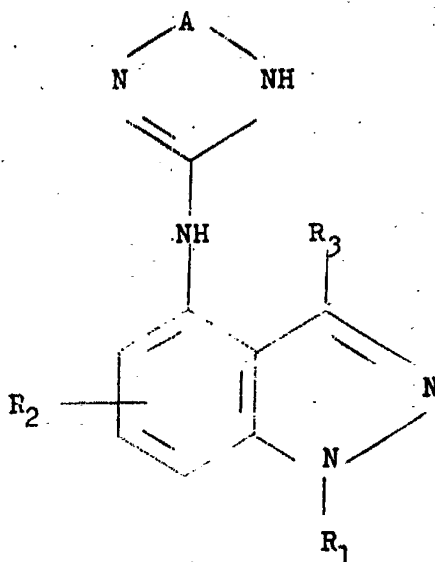
pueden presentarse, p.ej., en forma de una solución o una tableta.

Un ejemplo de una composición para tabletas comprende 0,2 mg de 4-[2-imidazolin-2-ilamino]-1-metil-indazol, 1 mg de estearato de magnesio, 4 mg de polivinilpirrolidona, 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.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

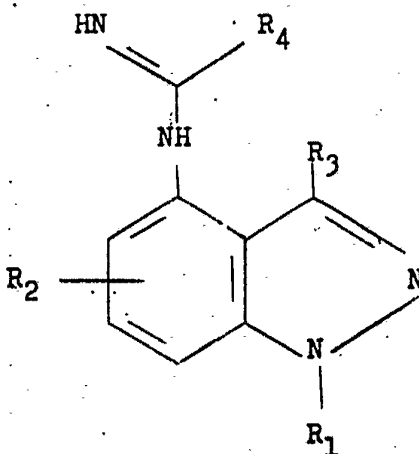
#### REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la producción de derivados de indazol, de fórmula I,



en donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_2$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, o alquilo, alcoxi

o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, y  $R_3$  es en donde  $R_1$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_2$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, o alquilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, y  $R_3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o hidroxilo, y A es dimetilo o trimetileno, en donde un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por hidroxilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_4$  es un grupo reactivo capaz de ser dissociado con el átomo de hidrógeno de una amina, con un compuesto de fórmula III,



en donde A tiene el significado arriba indicado.

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

20 Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por

una sola cara.

5 1 MAR 1976

Madrid,

WANDER A.G.

GONZALEZ ROMERO Y CA  
E. p. Firmador: L. Goñi Fernández

