

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	17 A1
	21 437.869	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	22-5-1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
472.719	23-5-1974	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS 5,6-DIMETOXINDAZOLES SUSTITUIDOS EN 2.
CONCEDIDA 17 DIC. 1976

71 SOLICITANTE (S)
MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
17 Eaton Avenue, NORWICH, New York 13815 Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)
Thomas J. Schwan; Charles S. Davis; Leroy J. Homkomp todos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la Cia. solicitante.

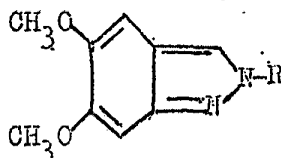
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

**POOR
QUALITY**

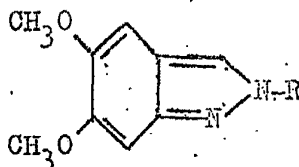
EXTRACTO DE LA DESCRIPCION

1 Nuevos 5,6-dimetoxiindazoles sustituidos en 2 de fórmula:



10 en la que R es ciclohexilo, fenetilo, fenilo, dimetilamino, aminoalquilo, metoxietilo, indazoliletilo, tetrahidropirani-
nilmetilo, p-dimetilaminofenilo, 2-hidroxietilo, alilo, tiazolilo, piridilo, 2,3-dihidroxipropilo, e hidroxilo, son útiles como depresores del sistema nervioso central o agentes hipotensores.

15 Esta invención se refiere a compuestos químicos. Más particularmente, está relacionada con una nueva serie de compuestos de la clase de los 5,6-dimetoxiindazoles sustituidos en 2 representados por la fórmula:



25 en la que R es ciclohexilo, fenetilo, fenilo, dimetilamino, aminoalquilo, metoxietilo, indazoliletilo, tetrahidropirani-
nilmetilo, p-dimetilaminofenilo, 2-hidroxietilo, alilo, tiazolilo, piridilo, 2,3-dihidroxipropilo e hidroxilo.

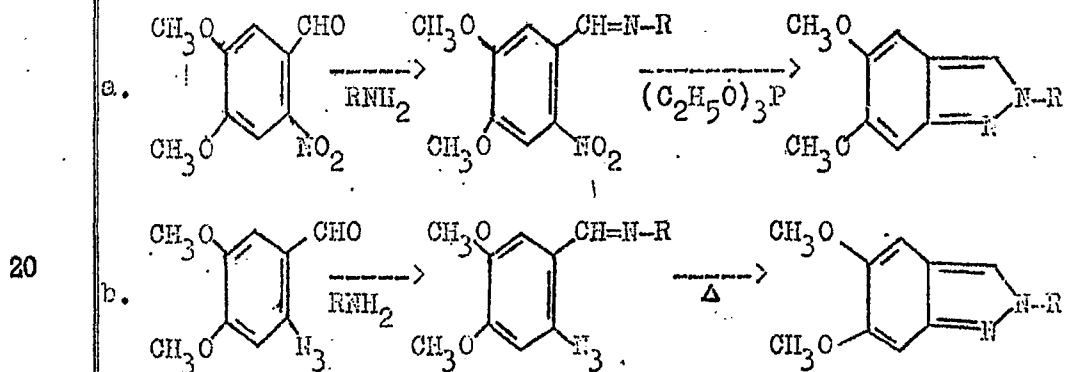
30 Los compuestos de esta invención tienen actividad farmacológica. Su actividad farmacológica se prueba en animales en la depresión del sistema nervioso central y/o por actividad hipotensora. Así, los miembros de esta serie, cuando se disuelven o suspenden en agua destilada y suministran intraperitoneal u oralmente a ratones en dosis que oscilan de 50-

1 1.600 mg/Kg producen depresión del sistema nervioso central
caracterizada por reducciones relacionadas con la dosis en
la actividad motora espontánea, la respuesta motora a estí-
mulos externos, y en el grado de excitabilidad.

5 La actividad hipotensora se muestra por disminución
de la presión sanguínea arterial relacionada con la dosis
cuando los miembros de esta serie disueltos en agua destila-
da se suministran intravenosamente a perros anestesiados en
dosis de 10-100 mg/Kg.

10 Se incluye en esta invención el compuesto 6-azidovera-
traldehído útil como producto intermedio en la obtención de
los miembros de esta serie.

15 Los compuestos de esta invención se obtienen fácilmen-
te. Se representan a continuación esquemas ilustrativos para
la obtención de los mismos.

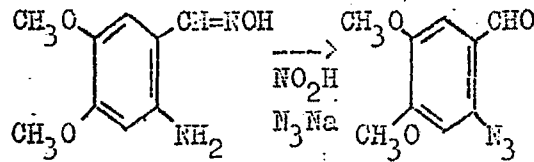


25 En estos esquemas R es según se indicó anteriormente.
La primera etapa en esquema (a) se realiza en un disolvente
inerte tal como etanol o tolueno, opcionalmente, catalizado
por ácido acético glacial. La ciclación se lleva a cabo en
fosfito de trietilo a reflujo. En el esquema (b) la primera
etapa se realiza en un disolvente inerte tal como dimetil-
formamida y el cierre de anillo se lleva a cabo en el mismo
30 medio sin separación de la base de Schiff intermedia.

1

La azida necesaria para el esquema (b) se sintetiza como se representa a continuación:

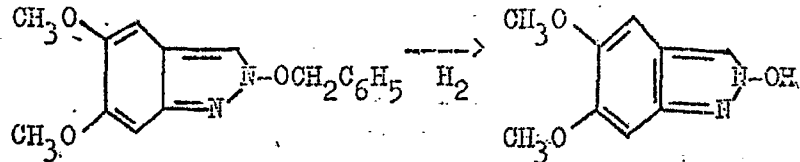
5



En este esquema la reacción se lleva a cabo en ácido clorhídrico diluido con azida sódica para proporcionar una fuente externa de ion azido.

10

El 2-hidroxi-5,6-dimetoxiindazol se puede obtener fácilmente como se representa a continuación:



15

En este esquema la hidrogenolisis se lleva a cabo en presencia de paladio o de carbón en un disolvente tal como etanol.

Con el fin de que esta invención se pueda utilizar y comprender fácilmente por los expertos en la materia, se anexan los ejemplos ilustrativos siguientes.

EJEMPLO I

20

A. 6-nitroveratriltrilidenciclohexilamina

Una suspensión de 42,2 g (0,2 moles) de 6-nitroveratriraldehído, 19,8 g (0,2 moles) de ciclohexilamina, 1,0 ml de ácido acético glacial y 1,25 l de etanol, se agita y somete a reflujo durante cinco minutos, se enfria, y filtra.

25

El sólido se lava con 100 ml de etanol frío y se seca al aire para obtener 47,0 g (80 %) del producto, p.f. 160-161°C

B. 2-ciclohexil-5,6-dimetoxiindazol.

Una suspensión de 45 g (0,154 moles) de A y 63 ml (60 g, 0,36 moles) de fosfito de trietilo se somete a reflujo en un baño de aceite a 190-200°C durante 4 horas. Los

30

1 fosfatos y fosfitos se separan a vacío a 100°C.
Se enfría la mezcla resultante y el producto cristalino se
recoge, se lava con 100 ml de heptano frío, y se seca al
aire. El indazol, 23 g (58 %), p.f. 100-103°C, se combina
5 con otros 15 g del producto obtenido de modo similar. La
recristalización del producto combinado a partir de 650 ml
de heptano produce 33 g del producto, p.f. 102-104,5°C. La
recristalización a partir de hexano da la muestra analítica,
p.f. 102-104°C.

10 Análisis. Calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_2$: C, 69,20; H, 7,74;
N, 10,76
Encontrado: C, 69,56; H, 7,76;
N, 10,75

EJEMPLO II

15 A. 6-nitroveratríden-2-fenetilamina.

A una suspensión caliente de 84,4 g (0,4 moles) de
6-nitrovertraldehído, 1000 ml de etanol, y 1 ml de ácido acé-
tico glacial se añade una disolución de 53,3 g (0,44 moles)
de 2-fenetilamina en 50 ml de etanol. La disolución resul-
20 tante se somete a reflujo durante una hora y a continuación
se enfría para precipitar 101 g (81 %) del producto.

B. 2-(2-fenetil)-5,6-dimetoxindazol.

Se someten a reflujo durante 4 horas 101 g (0,3 moles)
de producto A y 137 ml (0,74 moles) de fosfito de trietilo.

25 El exceso de fosfito y fosfato se separa por destilación
a vacío. La brca negra que queda se disuelve en 300 ml de
cloroformo y se extrae con tres porciones de 150 ml de agua.
Los extractos cloroformicos se secan sobre sulfato sódico y
a continuación se concentra a sequedad. El indazol impuro
30 se recristaliza a partir de heptano/acetato de etilo (2:1).

1 La muestra analítica se recristaliza a partir de heptano, p.f. 94-96°C.

Calculado para $C_{17}H_{18}N_2O_2$: C, 72,32; H, 6,42; N, 9,92;

Encontrado: C, 72,40; H, 6,46; N, 10,14

5

EJEMPLO III

A. 6-nitroveratrílideno-N,N-diethyl-p-fenilendiamina.

10 A una suspensión de 63,3 g (0,3 moles) de 6-nitroveratríaldehído y 1,0 ml de ácido acético glacial en 800 ml de etanol, sometida a reflujo, agitada, se añade durante 15 minutos una disolución que contiene 54 g (0,33 moles) de N,N-diethyl-p-fenilendiamina en 50 ml de etanol. La disolución resultante se agita y somete a reflujo durante 1 hora, luego se guarda a 0°C. Se recoge el sólido, se lava con 200 ml de etanol frío y se seca al aire para obtener 89 g (83 %) del producto, p.f. 117-122°C.

15

B. Diclorhidrato de 2-(p-diethylaminofenil)-5,6-dimetoxiindazol.

20 Se somete a reflujo durante 4 horas una suspensión de 88 g (0,247 moles) de A y 98 ml (94,6 g, 0,57 moles) de fosfito de trietilo. Se separan a vacío el fosfato y los fosfitos. El residuo se disuelve en 300 ml de cloroformo y la disolución se lava con 4 porciones de 200 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a vacío para obtener 94 g del indazol impuro. A una disolución del producto impuro en 1,5 l de metanol, caliente se añaden 250 ml de cloruro de hidrógeno en metanol. La disolución se guarda a 0°C, con lo que se depositan 53 g (54%) del producto, p.f. 225-229°C. La recristalización a partir de metanol da 38 g del clorhidrato, p.f. 231-234°C. Ulterior recristalización a partir de metanol da la muestra analítica, p.f. 233-235°C.

25

30

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot 2HCl$: C, 57,29; H, 6,33;

Cl, 17,80; N, 10,54

Encontrado: C, 57,12; H, 6,34;

Cl, 17,82; N, 10,61

EJEMPLO IV

5 A. 6-nitroveratrílidén-1,1-dimetilhidrazina.

Una suspensión caliente de 84 g (0,4 moles) de 6-nitroveratraldehído, 600 ml de etanol y 1 ml de ácido acético glacial se trata con 26,4 g (0,44 moles) de 1,1-dimetilhidrazina. La disolución resultante se somete a reflujo durante 1 hora y se enfría para dar 83 g del producto, p.f. 143-145°C.

10 B. Clorhidrato de 2-dimetilamino-5,6-dimetoxiindazol.

Se somete a reflujo durante 2,5 horas 83 g (0,33 moles) del producto de A con 127 ml (0,74 moles) de fosfito de tri-etilo. El exceso de fosfito y fosfato se separa a vacío y el residuo que queda se disuelve en 300 ml de cloroformo. La disolución clorofórmica se extrae con 3x150 ml de agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico. El cloroformo se destila por arrastre quedando un aceite viscoso oscuro que solidifica dejándolo en reposo.

15 La base libre se disuelve en éter seco y se trata con cloruro de hidrógeno en metanol para obtener 30 g del producto. La recristalización a partir de etanol da la muestra analítica, p.f. 195-196°C.

25 Análisis. Calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl$: C, 51,26; H, 6,26;

Cl, 13,76; N, 16,30

Encontrado: C, 51,12; H, 6,12;

Cl, 13,71; N, 16,34

EJEMPLO V

30 A. 6-nitroveratrílidén-2-dietilaminoctilamina.

1 A una suspensión a reflujo, en agitación, de 84,4 g
(0,4 moles) de 6-nitroveratraldehído y 1,0 ml de ácido acé-
tico glacial en 750 ml de etanol se añade poco a poco una
5 disolución de 2-dietilaminoetilamina en 50 ml de etanol. La
disolución se somete a reflujo y agita durante 1 hora; los
disolventes se separan a vacío. El residuo se disuelve en
300 ml de cloroformo; la disolución se lava con tres porcio-
nes de 150 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico, y
se concentra a sequedad a vacío para obtener 123 g (100 %)
10 del producto

B. Clorhidrato de 2-(2-dietilaminoetil)-5,6-dimetoxiindazol.

Se somete a reflujo a 175°C durante 5 horas una diso-
lución de 37,6 g (0,12 moles) de A y 70 ml de fosfito de
trietilo al 80% (54,4 g o 0,33 moles). Los fosfatos y fos-
15 fitos se separan a vacío; el residuo se disuelve en 380 ml
de ácido clorhídrico al 5 %; la disolución se lava con 4x
150 ml de éter, se neutraliza con hidróxido sódico al 15 %,
y se extrae con cuatro porciones de 150 ml de cloroformo.
Los extractos de cloroformo mezclados se lavan con 100 ml
20 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra
hasta sequedad a vacío para obtener 25,5 g del indazol impu-
ro. A una disolución del producto impuro en 100 ml de meta-
nol se añade una disolución de 30 g de cloruro de hidrógeno
en 100 ml de metanol. La disolución se concentra a sequedad
25 a vacío para obtener 29 g del clorhidrato impuro. La recris-
talización a partir de etanol produce 12,5 g (30 %) del pro-
ducto, p.f. 194-195°C. El material se combina con 25,5 g del
material obtenido del mismo modo. Este producto mezclado se
recristaliza a partir de alcohol para obtener la muestra a-
30 nalítica, p.f. 202-204°C.

1 Análisis. Calculado para $C_{15}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$: C, 51,43; H, 7,19;
Cl, 20,26; N, 12,00
Encontrado: C, 51,32; H, 7,28;
Cl, 20,09; N, 11,88

5

EJEMPLO VI

A. 6-nitroveratrílidén-N-(γ -aminopropil)morfolina.

Se añade una disolución de 63 g (0,44 moles) de N-(γ -aminopropil)morfolina y 50 ml de etanol a una suspensión caliente de 84 g (0,4 moles) de 6-nitroveratráldehído, 600 ml de etanol y 1 ml de ácido acético. La disolución resultante se somete a reflujo durante 1,5 horas y se deja enfriar durante la noche. Se elimina el disolvente por destilación quedando un aceite oscuro que se disuelve en 30 ml de cloroformo y se lava con agua. Se elimina el cloroformo produciendo 127 g (95 %) del producto.

15

B. Clorhidrato de 2-(3-morfolinopropil)-5,6-dimetoxiindazol.

127 g (0,38 moles) del producto A se tratan con 144 g (0,87 moles) de fosfito de trietilo y se someten a reflujo durante 4,5 horas. El exceso de fosfitos y fosfatos se elimina a presión reducida. El aceite oscuro que queda se disuelve en 300 ml de cloroformo y la disolución se lava con 3x150 ml de agua. La disolución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra hasta obtener un aceite oscuro.

20

El aceite se disuelve en 200 ml de metanol y se trata con cloruro de hidrógeno metanólico. El clorhidrato recuperado, 33 g (22 %), se lava con éter anhidro y se seca al aire.

25

La muestra analítica, p.f: 238-239°C, se recristaliza a partir de metanol.

30

1 Análisis. Calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_3 \cdot 2HCl$: C, 50,80; H, 6,66;
N, 11,11; Cl, 18,74
Encontrado: C, 51,04; H, 6,85;
N, 10,84; Cl, 18,38

5

EJEMPLO VII

A. 6-nitroveratrílideno-2-aminometiltetrahidropirano.

Se añade lentamente una disolución de 51 g (0,44 moles de 2-aminoetiltetrahidropirano y 50 ml de etanol a una suspensión caliente de 84 g (0,4 moles) de 6-nitroveratrinaldehído y 600 ml de etanol. La disolución resultante se somete a reflujo durante 1,5 horas y se enfría durante la noche. La disolución se concentra a sequedad y el aceite se disuelve en cloroformo y se lava con agua. Se concentra el extracto cloroformico quedando un aceite oscuro que cristaliza dejándolo en reposo. El sólido se suspende en hexano y se filtra, 117 g (95 %), p.f. 89-96°C.

10

15

B. 5,6-dimetoxi-2-(2-tetrahidropiranimetil)-indazol.

20

Se tratan 117 g (0,38 moles) del producto A con 144 g (0,87 moles) de fosfito de trietilo y se somete a reflujo durante 2 horas. El exceso de fosfito y fosfatos se separa a presión reducida. El residuo que queda se disuelve en 300 ml de cloroformo y la disolución se lava con 3x150 ml de agua. El extracto cloroformico se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad quedando un aceite viscoso oscuro. El aceite se disuelve en benceno y se pasa a través de una columna de 2100 g de óxido de aluminio. La elución con benceno produce 43 g del producto, p.f. 90-96°C.

25

La muestra analítica se recrystaliza a partir de heptano, p.f. 94,5-96°C.

30

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_3$: C, 65,20; H, 7,30;

1

N, 10,14

Encontrado: C, 65,31; H, 7,08

N, 9,92

EJEMPLO VIII

5

A. 1,2-bis-(6-nitroveratrílidén)-etilendiamina.

Se trata una suspensión de 158,8 g (0,8 moles) de 6-nitroveratraldehído y 1.200 ml de etanol con 24 g (0,4 moles) de etilendiamina y 200 ml de etanol. La mezcla está casi en disolución cuando precipita un sólido. Se añaden 500 ml de etanol. La suspensión se somete a reflujo durante 1,5 horas. El sólido que resulta se filtra y se lava con etanol para obtener 150 g (84 %) del producto.

10

B. 1,2-bis-(5,6-dimetoxi-2-indazolil)-etano.

Se someten a reflujo 150 g (0,34 moles) del producto A con 275 g (1,6 moles) de fosfito de trietilo durante 4 horas. El exceso de fosfitos y fosfatos se separa a presión reducida quedando un semisólido oscuro. El material se disuelve en cloroformo y se lava con 3x200 ml de agua. La disolución se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra a sequedad para obtener el indazol. El material se recristaliza a partir de isopropanol para producir un sólido, p.f. 187-190°C.

15

20

La muestra analítica, p.f. 194-195°C, se recristaliza a partir de isopropanol.

25

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_4$: C, 62,81; H, 5,80;

N, 14,65

Encontrado: C, 62,75; H, 5,89;

N, 14,81

EJEMPLO IX

30

A. 6-nitroveratrílidén-2-metoxietilamina.

1 Una suspensión de 84 g (0,4 moles) de 6-nitroveratral-
dehído, 600 ml de etanol, y 1 ml de ácido acético se somete
a reflujo con 30 g (0,44 moles) de 2-metoxietilamina duran-
te 1;5 horas. Después de enfriar durante la noche la filtra-
5 ción da 78 g del producto, p.f.65-66°C.

B. Clorhidrato de 2-(2-metoxietil)-5,6-dimetoxiindazol.

78 g (0,33 moles) de producto A se tratan con 126 g
(0,76 moles) de fosfito de trietilo y se someten a reflujo
durante 4 horas. Los fosfitos y fosfatos se eliminan a pre-
10 sión reducida. El aceite oscuro se disuelve en 300 ml de
cloroformo y se lava concienzudamente con 3x150 ml de agua.
Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico
y a continuación se concentra a sequedad. El indazol, 115 g
se purifica disolviendo en benceno y dejándolo fluir a tra-
15 vés de una columna de óxido de aluminio (20 g de Al_2O_3 /1 g
de producto). La elución con benceno da 40 g de base libre.
El clorhidrato, 28 g, se prepara disolviendo la base libre
en éter seco y tratando con cloruro de hidrógeno etéreo. La
muestra analítica se recristaliza a partir de acetato de
20 etilo, p.f. 159,5-161°C.

Análisis. Calculado para $C_{12}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$: C, 52,84; H, 6,28;

N, 10,27

Encontrado: C, 53,08; H, 6,44;

N, 10,37

25

EJEMPLO X

A. 6-nitroveratrilidenalilamina.

Una suspensión de 84 g (0,4 moles) de 6-nitroveratral-
dehído y 1.200 ml de etanol se somete a reflujo con una di-
solución de 21 g (0,44 moles) de alilamina y 100 ml de eta-
30 nol durante 1,5 horas. La disolución oscura resultante se

1 concentra a sequedad a vacio quedando 100 g de un aceite oscuro que solidifica.

B. Clorhidrato de 2-alil-5,6-dimetoxiindazol.

5 148 g (0,59 moles) del producto A se tratan con 226 g (1,36 moles) de fosfito de trietilo y se somete a reflujo durante 7,75 horas. El exceso de fosfitos y fosfatos se elimina a presión reducida quedando un aceite negro. El aceite se disuelve en 300 ml de cloroformo y se lava con 3x150 ml de agua. Se mezclan los extractos clorofórmicos y se secan sobre sulfato sódico, luego se concentra quedando un aceite negro. El aceite se disuelve en benceno y se pasa a través de una columna que contiene óxido de aluminio (2,268 Kg). La elución con benceno, seguida de la eliminación del disolvente deja un aceite tostado claro que se disuelve en 15 éter etílico y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. El sólido resultante se recristaliza a partir de isopropanol (saturado de cloruro de hidrógeno), para obtener 26 g (25 %) de la muestra analítica, p.f. 174-176°C.

20 Análisis. Caloulado para $C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 56,58; H, 5,94;

N: 11,00; Cl, 13,92

Encontrado: C, 56,23; H, 6,09;

N, 10,87; Cl, 13,69

EJEMPLO XI

A. 6-nitroveratriliçen-2-aminotiazol.

25 A una disolución caliente de 84 g (0,4 moles) de 6-nitroveratraldhido, 500 ml de tolueno, y 1 ml de ácido acético se añade una suspensión de 50 g (0,44 moles) de 2-aminotiazol y 250 ml de tolueno. El material se somete a reflujo hasta que se recogen 7 ml de agua utilizando un aparato Dean-Stark. Se separa el sólido y el filtrado se concen-
30

1 tra quedando un sólido claro que se recristaliza a partir de benceno para producir 84 g (71 %) del producto, p.f. 125-130°C.

B. 2-(2-tiazolil)-5,6-dimetoxiindazol.

5 El producto A se trata con 115 ml de fosfito de trietilo y se somete a reflujo durante 3 horas. Los fosfatos y fosfitos se separan a presión reducida y el residuo se disuelve en 300 ml de cloroformo y se lava con 3x150 ml de agua. El cloroformo se seca sobre sulfato sódico y luego se
10 concentra quedando un aceite oscuro. El aceite se disuelve en benceno y se forma una mezcla pastosa con óxido de aluminio. Se destila por arrastre el benceno quedando un sólido claro. El sólido se recristaliza a partir de etanol para obtener la muestra analítica, p.f. 184-187°C, 10 g (9 %).

15 **Análisis.** Calculado para $C_{12}H_{11}N_3O_2S$: C, 55,16; H, 4,24; N, 16,08; S, 12,27
Encontrado: C, 54,98; H, 4,64; N, 15,84; S, 11,84.

EJEMPLO XII

20 6-Azidoveratraldehido.

A 1287 ml de ácido clorhídrico, enfriados a -10°C con un baño de hielo seco-acetona, se añaden, en una porción, 252 g (1,3 moles) de 6-aminoveratraldoxima. Mientras se mantiene a temperatura de 0 a -10°C se añade una disolución de
25 97,7 g (1,4 moles) de nitrito sódico en 412 ml de agua durante $\frac{1}{2}$ hora y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0 a -15°C. A continuación la mezcla se trata con una disolución de 83,5 g (1,3 moles) de azida sódica y 380 ml de agua durante $\frac{1}{2}$ hora. A continuación la mezcla de reacción se agita
30 durante otros 15 minutos antes de diluir con 3200 ml de agua.

1 Se agita la mezcla durante 1,5 horas con la temperatura por
debajo de 0°C. A continuación la mezcla de reacción (por
5 debajo de 0°C) se trata con 3470 ml de hidróxido sódico acuoso al 25 %. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra el material, se lava con agua y se seca hasta peso constante. El producto pesa 207 g (77,7%)
p.f. 112-113,5°C.

La muestra analítica, p.f. 116-118°C, se obtiene por recristalización a partir de isopropanol.

10 Análisis. Calculado para $C_9H_9N_3O_3$: C, 52,17; H, 4,38;
N, 20,28
Encontrado: C, 52,12; H, 4,26;
N, 20,29

EJEMPLO XIII

15 2-Fenil-5,6-dimetoxiindazol.

Una disolución que contiene 51,8 g (0,25 moles) de 6-azidoveratraldehído (Ejemplo XII), 26,0 g (0,28 moles) de anilina, 4 ml de ácido acético glacial, y 300 ml de dimetilformamida se agita a 90-100°C durante 1 hora, a continuación se somete a reflújo durante 1 hora hasta que el desprendimiento de gases es completo. Después que la mezcla se enfría y vierte lentamente en 1,5 l de agua helada, el producto se filtra, se lava con dos porciones de 150 ml de agua fría, y se seca al aire para obtener 50 g de indazol impuro, p.f. 130-138°C. La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano seguido por acetato de etilo produce 26 g (41 %) del producto, p.f. 149-152°C. La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano da la muestra analítica, p.f. 149-152°C.

20 25 30 Análisis. Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_2$: C, 70,85; H, 5,55;

1

N, 11,02

Encontrado: C, 70,56; H, 5,51;

N, 11,08

EJEMPLO XIV

5

2-(2,6-dimetilpiperidin)-5,6-dimetoxiindazol.

10

Una mezcla de 62,1 g (0,3 moles) de 6-azidovertraldehído (Ejemplo XII), 38,4 g (0,3 moles) de 1-amino-2,6-dimetilpiperidina, 3 ml de ácido acético, y 300 ml de dimetilformamida se calienta a 100°C durante 4 horas y a continuación se somete a reflujo durante 60 minutos. La disolución resultante se enfría a 50°C y se vierte lentamente en 2500 ml de agua helada. A continuación se filtran los sólidos, se lavan con agua y se secan al aire para obtener 55 g (63 %) del producto.

15

La muestra analítica se recristaliza a partir de acetato de etilo, p.f. 162-163°C.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{23}N_3O_2$: C, 66,41; H, 8,04;

N, 14, 52

Encontrado: C, 66,42; H, 8,10;

20

N, 14,41

EJEMPLO XV

Clorhidrato de 2-(3-piridil)-5,6-dimetoxiindazol.

25

Se calienta a 90°C durante 3 horas una mezcla de 62 g (0,3 moles de 6-azidoveratraldehído (Ejemplo XII); 1 ml de ácido acético, 250 ml de dimetilformamida y 3-aminopiridina. A continuación la disolución oscura se somete a reflujo durante una hora y luego se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente. La dimetilformamida se destila por arrastre a vacío y el residuo que queda se vierte en 1500 ml de agua. La disolución acuosa se extrae con 4x500 ml de

30

1 acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca
sobre sulfato sódico y a continuación se concentra a seque-
dad. El aceite que resulta se disuelve en metanol, se deco-
lora y se filtra. El filtrado metanólico se trata con cloru-
5 ro de hidrógeno metanólico para obtener 56 g (64 %) de pro-
ducto. El material se recristaliza a partir de 2.500 ml de
2-etoxietanol para producir 34 g del producto, p.f. 230-238
°C. La muestra analítica, p.f. 243-245°C se obtiene por re-
cristalización a partir de 2-etoxietanol.

10 Análisis. Calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_2HCl$: C, 57,64; H, 4,84;
N, 14,40
Encontrado: C, 57,91; H, 4,93;
N, 14,35

EJEMPLO XVI

15 2-(2,3-dihidroxiopropil)-5,6-dimetoxiindazol.

Se disuelve en dimetilformamida una mezcla de 83 g
(0,4 moles) de 6-azidovertraldehído (Ejemplo XII) y 37 g
(0,4 moles) de 1-amino-2,3-propanodiol. La mezcla de reac-
ción se trata con 1,5 ml de ácido acético, se calienta a
20 90-110°C durante 2 horas y a continuación se somete a refluj-
o hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno (1 hora).
Se destila por arrastre a alto vacío la dimetilformamida
hasta obtener una brea viscosa negra. La brea se extra con
3x500 ml de acetato de etilo, se decolora, y se filtra. De-
25 jándolo en reposo se separa un sólido de color tostado. El
peso del producto es 30 g (30 %), p.f. 113-115°C.

La muestra analítica se recristaliza a partir de ace-
tato de etilo, p.f. 122-124°C.

30 Análisis. Calculado para $C_{12}H_{16}N_2O_4$: C, 57,13; H, 6,39;
N, 11,11

Encontrado: C, 57,31; H, 6,44;
N, 11,28.

EJEMPLO XVII

Clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dimetoxi-indazol.

Se calienta a 90-110°C durante 2 horas una mezcla de 72 g (0,35 moles) de 6-azido-vertraldehído (Ejemplo XII), 250 ml de dimetilformamida, 40,8 g (0,4 moles) de 3-dimetilaminopropilamina y 1 ml de ácido acético. A continuación la disolución se somete a reflujo hasta que cesa de desprenderse el nitrógeno (1 hora). La dimetilformamida se separa a alto vacío quedando una sustancia aceitosa oscura. Este material se disuelve en metanol, se decolora y se filtra. El metanol se destila por arrastre quedando 101 g de aceite oscuro. El aceite se disuelve en metanol y se trata con cloruro de hidrógeno metanólico. El disolvente se separa a vacío y el residuo se tritura con isopropanol para obtener 21 g del producto. El filtrado de isopropanol se trata con cloruro de hidrógeno isopropanólico para obtener otros 40 g del compuesto del epígrafe. Las dos fracciones se mezclan y se recristalizan a partir de metanol para obtener 35 g (29 %) del producto.

La muestra analítica, p.f. 228-230°C, se obtiene por recristalización a partir de metanol

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{21}N_3O_2 \cdot 2HCl$: C, 50,01; H, 6,89;
N, 12,50; Cl, 21,00
Encontrado: C, 49,76; H, 6,98
N, 12,31; Cl, 20,84

EJEMPLO XVIII.

2-(2-hidroxietil)-5,6-dimetoxiindazol.

1 Se calienta a 90-110°C durante una hora una mezcla
de 62 g (0,3 moles) de 6-azidovertraldehido (Ejemplo XII),
18,3 g (0,3 moles) de 2-aminoetanol, 1 ml de ácido acético
y 250 ml de dimetilformamida. La disolución resultante se
5 somete a reflujo durante 1 hora mas. Se separa a alto va-
cío la dimetilformamida para obtener 58 g del indazol impu-
ro. Se recristaliza el material a partir de tolueno (Darco)
para producir 38 g (57 %) del producto, p.f. 122-124°C.
La muestra analítica se recristaliza dos veces a partir de
10 tolueno, p.f. 125-127°C.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: C, 59,45; H, 6,35;
N, 12,61.

Encontrado: C, 59,36; H, 6,26;
N, 12,57.

15

EJEMPLO XIX

A. O-bencil-6-nitroveratraldoxima.

Se disuelven 113 g (0,5 moles) de 6-nitroveratraldo-
xina en 2.500 ml de dimetilformamida. Se añaden a esta diso-
lución 27 g (0,5 moles) de metóxido sódico. La suspensión
20 se trata con 63 g (0,5 moles) de cloruro de bencilo y se
continúa agitando durante otras 4 horas. La suspensión na-
ranja se diluye con 3 l de agua y se separa por filtración
el sólido, p.f. 109-113°C, rendimiento 110 g (78 %). Una
pequeña cantidad de material se recristaliza a partir de
25 tolueno para obtener una muestra analítica que funde a 116-
117°C.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_5$: C, 60,75; H, 5,10;
N, 8,86

Encontrado: C, 61,11; H, 5,04;
N, 8,96.

30

1 B. 2-Benciloxi-5,6-dimetoxiindazol.

5 105 g (0,33 moles) del producto A y 140 g (0,8 moles) de fosfito de trietilo se calientan juntos hasta que la temperatura del recipiente es de 135°C. El calentamiento externo se interrumpe cuando la reacción se hace exotérmica. El recipiente sube hasta un máximo de 190°C. Cuando la temperatura del recipiente cae a 170°C, se añaden otros 20 ml de fosfito de trietilo. La temperatura del recipiente se mantiene a 170°C durante 4 horas y a continuación se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla oscura se deja en la nevera durante la noche. Se separa el sólido por filtración para obtener 80 g de indazol impuro. El material impuro se disuelve en 150 ml de etanol a ebullición y se añade agua caliente hasta el punto de niebla. La disolución agua-etanol se enfría lentamente para obtener placas que funden a 123-125°C. Una pequeña cantidad de material impuro se recristaliza a partir de benceno-hexano para obtener una muestra analítica que funde a 124-125°C.

15 20 Análisis. Calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_3$: C, 67,59; H, 5,67;

N, 9,85.

Encontrado: C, 67,20; H, 5,58;

N, 9,96.

25 C. 2-hidroxi-5,6-dimetoxiindazol.

Se suspenden en 250 ml de etanol 14,2 g (0,05 moles) de producto B. Se añaden a la suspensión 5 g de Pd/C al 5% (50% de humedad). La mezcla se hidrogena a 3,3 Kg/cm² hasta que se absorbe la cantidad teórica de la hidrogenación (aproximadamente 5 minutos).

30 La mezcla se calienta en el baño de vapor a ebullición y luego se filtra. El filtrado se concentra a vacío para ob-

1 tener un sólido rosado. El producto se recristaliza a partir de acetonitrilo, p.f. 185-186°C, 9 g (92 %).

Análisis. Calculado para $C_9H_{10}N_2O_3$; C, 55,67; H, 5,19;

N, 14,43

5

Encontrado: C, 55,70; H, 5,32;

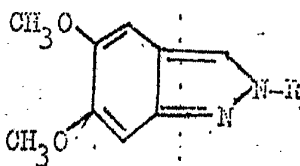
N, 14,24.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento para preparar nuevos 5,6-dimetoxiindazoles sustituidos en 2.



15

en la que R es ciclohexilo, fenetilo, fenilo, dimetilamino, aminoalquilo, metoxietilo, indazoliletilo, morfolinpropilo, dimetilpiperidino, dimetilaminopropilo, tetrahidropirani~~l~~metilo, p-dimetilaminofenilo, 2-hidroxietilo, alilo, tiazolilo, piridilo, 2,3-dihidroxipropilo, e hidroxilo, y sales del mismo, cuyo procedimiento consiste en:

20

a) hacer reaccionar 6-aminoveratraldoxima con ácido nitroso y azida sódica, para obtener 6-azidoveratraldehído;

b) hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con una amina, seguido de la ciclación térmica de la base de Schiff azido intermedia;

25

c) hacer reaccionar el producto de la etapa b) con una amina seguido por la ciclación de la base de Schiff nitro intermedia con fosfato de trietilo;

30

Siendo realizada la primera etapa (a) en un disolvente inerte tal como etanol o tolueno, opcionalmente, catali-

1 zado por ácido acético glacial, y siendo realizada la ciclación en fosfito de trietilo a reflujo, en tanto que la segunda etapa (b) se realiza en un disolvente inerte tal como dimetilformamida y el cierre de anillo se lleva a cabo en el mismo medio sin separación de la base de Schiff intermedia.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2-ciclohexil-5,6-dimetoxiindazol.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2-(2-fenetil),5-6-dimetoxiindazol.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es clorhidrato de 2-(p-dietilaminofenil)-5,6-dimetoxiindazol.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es clorhidrato de 2-dimetilamino-5,6-dimetoxiindazol.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es diclorhidrato de 2-(2-dietilaminoetil)-5,6-dimetoxiindazol.

30 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es diclorhidrato de 2-(3-morfolinpropil)-5,6-dimetoxiindazol.

35 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2-(2-tetrahidropirranilmetil)-5,6-dimetoxiindazol.

40 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 1,2-bis-(5,6-dimetoxi-2-indazolil)etano.

45 10. Un procedimiento según la reivindicación 1,

1 en que el compuesto que se obtiene es clorhidrato de 2-(2-metoxietil)-5,6-dimetoxiindazol.

5 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es clorhidrato de 2-alil-5,6-dimetoxiindazol.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2-(2-tiazolil)-5,6-dimetoxiindazol.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2-fenil-5,6-dimetoxiindazol.

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2-(2-6-dimetilpiperidin)-5,6-dimetoxiindazol.

15 15. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es clorhidrato de 2-(3-piridil)-5,6-dimetoxiindazol.

20 16. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2-(2,3-dihidroxipropil)-5,6-dimetoxiindazol.

17. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropil)-5,6-dimetoxiindazol.

25 18.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el compuesto que se obtiene es 2(2-hidroxietil)-5,6-dimetoxiindazol.

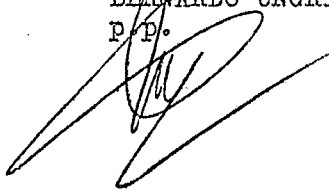
30 19. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS 5,6-DIMETOXIINDAZOLES SUSTITUIDOS EN 2.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinticuatro páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 22 de Mayo de 1.975
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30