



ESPAÑA

450888

10	ES	11	NUMERO	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION	23	
			450888		

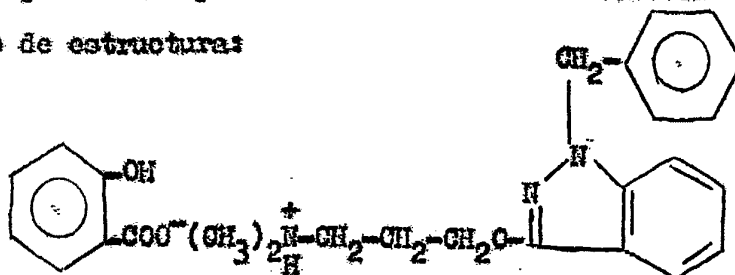
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
	23 MAYO 1977	
CONCEDIDA		
47 FECHA DE PUBLICACION	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	55 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	B-07D // A61K	
56 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE 1-BENCIL-3-(3-(DI METILAMINO) PROPOXI)-1H-INDAZOL"		
57 SOLICITANTE (S)		
LABORATORIOS LIADÉ, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Joaquín Costa, 26 - MADRID-6		
58 INVENTOR (ES)		
1.- D. Antonio Alcaide Garcia - Dr. en Ciencias Químicas 2.- D. Juan Ramón Conde Ruiz - Dr. en Farmacia 3.- D. Juan Bermejo Lozano - Dr. en Veterinaria		
59 TITULAR (ES)		
60 REPRESENTANTE		
D. Francisco GARCIA CABRERIZO		

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE 1-BENCIL-3-(3-(DIMETILAMINO)PROPOXI)-1H-INDAZOL".

El objeto de la presente memoria es la obtención de un compuesto de estructura:

5.



Este producto ha demostrado poseer una actividad rubefaciente al tiempo que demuestra una intensa acción analgésica y antiinflamatoria administrado en forma tópica.

10.

La acción rubefaciente ha aparecido sin disminución de la permeabilidad capilar y sin que aparezcan fenómenos vesicantes. Administrado por vía oral este producto ha demostrado una actividad antiflogística, antirreumática y analgésica intensa. La toxicidad aguda por esta vía ha sido considerablemente baja, lo que permite un amplio margen de manejabilidad terapéutica.

15.

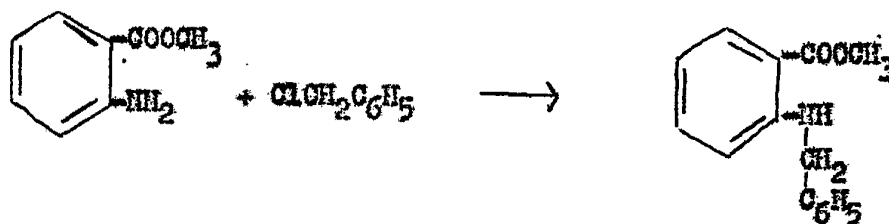
DESCRIPCION DEL PROCESO

El proceso para sintetizar este compuesto consta de seis pasos:

20.

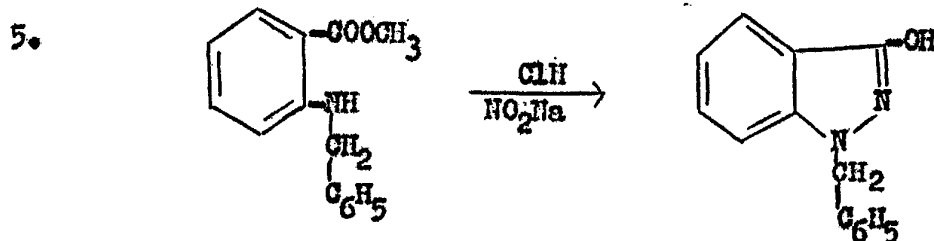
En el primer paso el éster metílico del ácido antranílico se mezcla con cloruro de bencilo y acetato sódico anhidro, obteniéndose el éster metílico del ácido N-bencilantranílico.

25.

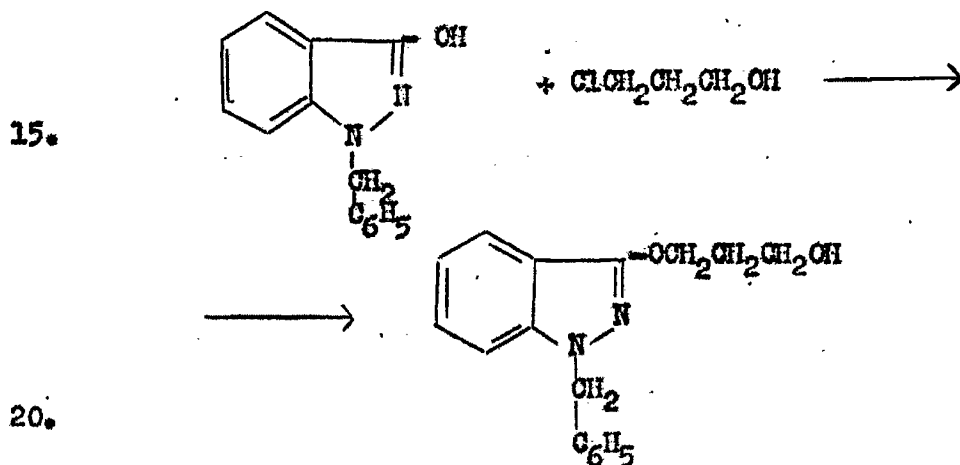


30.

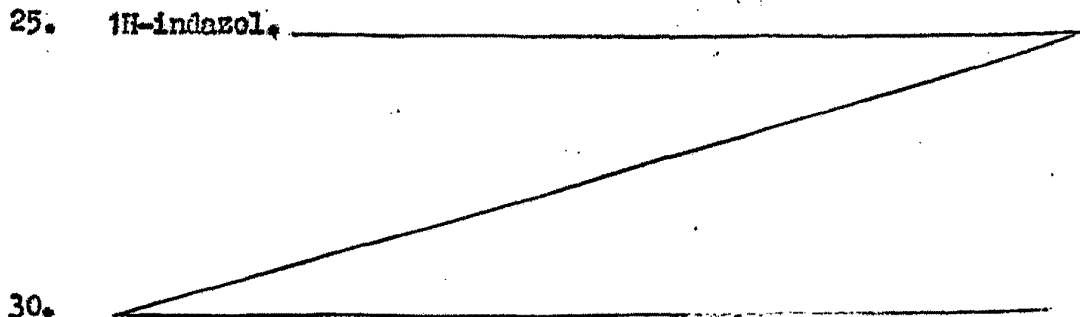
En el segundo paso el derivado del ácido antranílico en ácido clorhídrico y cloroformo se trata con solución concentrada de nitrito sódico, obteniéndose el 1-bencil-3-hidroxi-1H-indazol.

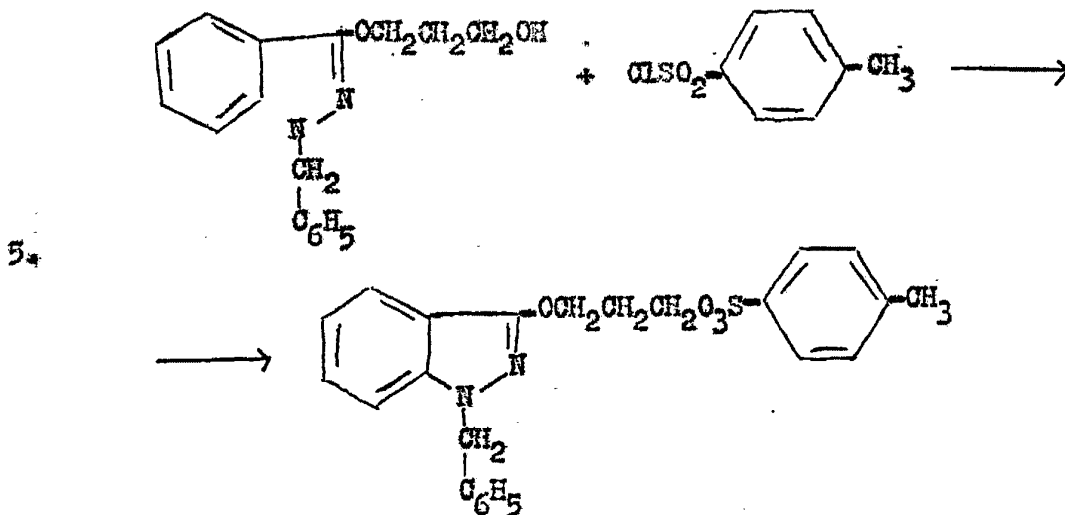


En el tercer paso el 1-bencil-3-hidroxi-1H-indazol en acetona anhidra y carbonato potásico anhidro se hace reaccionar con el 3-cloropropanol, obteniéndose el correspondiente 1-bencil-3-(3-hidroxi-propoxi)-1H-indazol.

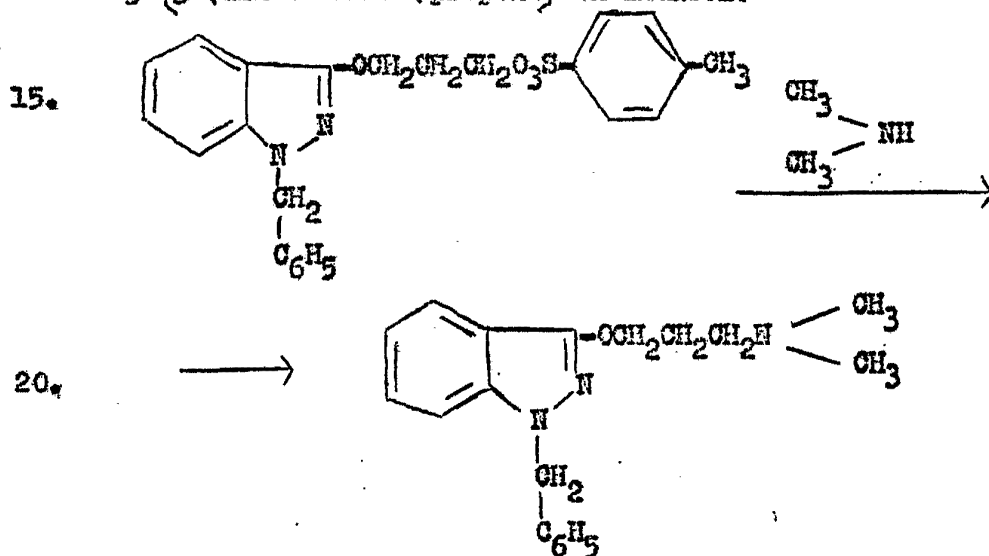


En el cuarto paso se hace reaccionar el 1-bencil-3-(3-hidroxi-propoxi)-1H-indazol con el cloruro de p-toluensulfonilo en piridina, obteniéndose el 1-bencil-3-(3-tosiloxi-propoxi)-1H-indazol.

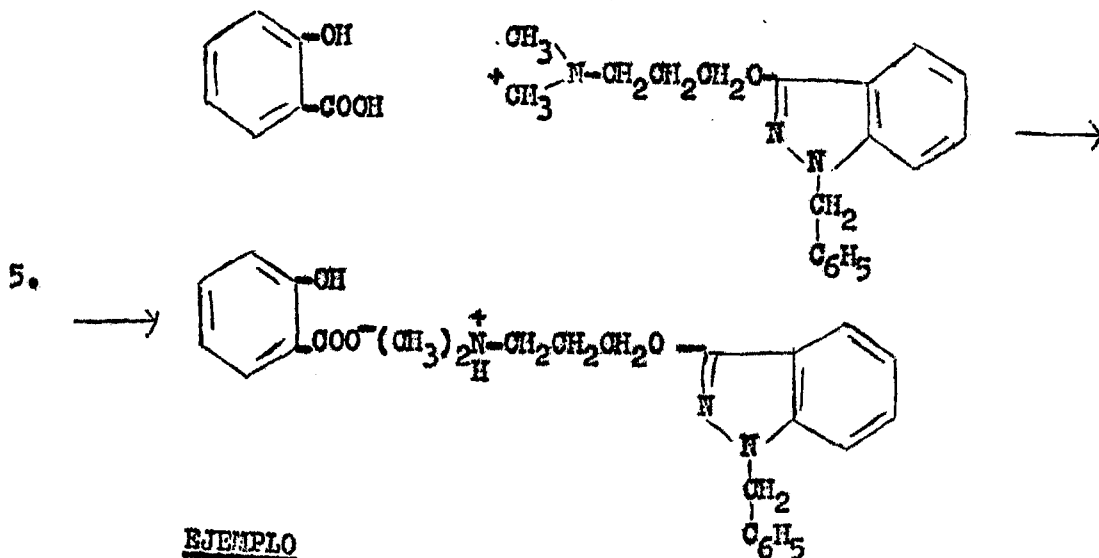




En una quinta etapa, el correspondiente tosilderivado - del indazol reacciona con dimetilamina, obteniéndose 1-bencil-3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1H-indazol.



25. En el sexto y último paso se mezcla una disolución de o-hidroxibenzoico en acetato de etilo con otra de 1-bencil-3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1H-indazol en el mismo disolvente, obteniéndose el producto final deseado.



EJEMPLO

10. Primer paso.-

2-N-bencilaminobenzoato de metilo.

Una mezcla de 1 mol (151,17 g) de 2-aminobenzoato de metilo, 1,2 moles (151,8 g) de cloruro de bencilo, 126 g de acetato sódico anhidro y 500 ml de xileno, se calienta a 150°C durante seis horas. Se filtra en caliente y se elimina el disolvente a vacío. Rendimiento obtenido 57%. p.f. 60°C.

15.

Recristaliza de metanol.

Segundo paso.-

1-Bencil-3-hidroxi-1H-indazol.-

20.

Una mezcla de 1 mol (241 g) de 2-N-bencilaminobenzoato de metilo, 600 ml de ácido clorhídrico concentrado y 500 ml de cloroformo, se trata con una solución concentrada de 1,5 moles (103,5 g) de nitrito sódico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante tres horas. Se decanta y la capa orgánica se lleva a sequedad. Rendimiento 80%. Sólido de p.f. 140°C. Recristaliza de etanol.

25.

Recristaliza de etanol.

Tercer paso.-

1-Bencil-3-(3-hidroxi-propoxi)-1H-indazol.

Una mezcla de 1 mol (224 g) de 1-bencil-3-hidroxi-1H-

30. indazol, 500 ml de acetona anhidra, 1,5 moles (207 g) de car-

bonato potásico anhidro y 1 mol (94,5 g) de 3-cloropropanol. Se calienta a reflujo durante doce horas. Se filtra en caliente y se elimina la acetona a vacío. Rendimiento 60%. Sólido de p.f. 120°C. Recristaliza de etanol.

5.

Cuarto paso.-

1-bencil-3-(3-tosiloxipropoxi)indazol.

Se mezclan, con agitación, 1 mol (282 g) de 1-bencil-3-(3-hidroxipropoxi)-1H-indazol con 4 moles (316 g) de piridina. Se enfría suficientemente para que la temperatura no suba de 10°C, y se añaden, poco a poco, 1,1 mol (209,6 g) de cloruro de p-toluensulfonilo, procurando que la temperatura no suba de 20°C. La mezcla se agita, por debajo de dicha temperatura, durante tres horas, después de lo cual se vierte sobre 600 ml de ácido clorhídrico diluido con 2 l de agua --

10. hielo. El ester cristaliza, se filtra y se seca. Rendimiento 80%. P.f. 135°C. Recristaliza de benceno.

Quinto paso.-

1-bencil-3-(3-dimetilaminopropoxi)-1H-indazol.

Se mezclan, con agitación, 1 mol (436 g) de 1-bencil-3-(3-tosiloxipropoxi)-1H-indazol, 1 mol (45 g) de dimetilamina y 1,5 moles (207 g) de CO_3K_2 en 500 ml de isopropanol y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se filtra la mezcla en caliente y se elimina el disolvente a vacío. Rendimiento --

20. 70%. P. ebullición 160°/0,05 m.m.

25.

Sexto paso.-

Se disuelve 1 Mol (310 g) de 1-bencil-3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1H-indazol en 350 cc de acetato de etilo. Sobre esta disolución se agrega gota a gota con agitación, una solución de 1 Mol (138 g) de ácido o-hidroxibenzoico en 1 litro

30. de acetato de etilo. Una vez finalizada la adición se calien-

ta la disolución a refluje durante 2 horas. Después de enfriar se precipita el producto de reacción mediante adición de éter de petróleo. R = 95%, p.f. 85-87°C.

5. El solicitante se reserva el derecho de extender esta demanda a los países extranjeros, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio Internacional para la protección de la Propiedad Industrial.

10. Igualmente el solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente invención cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud de los correspondientes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

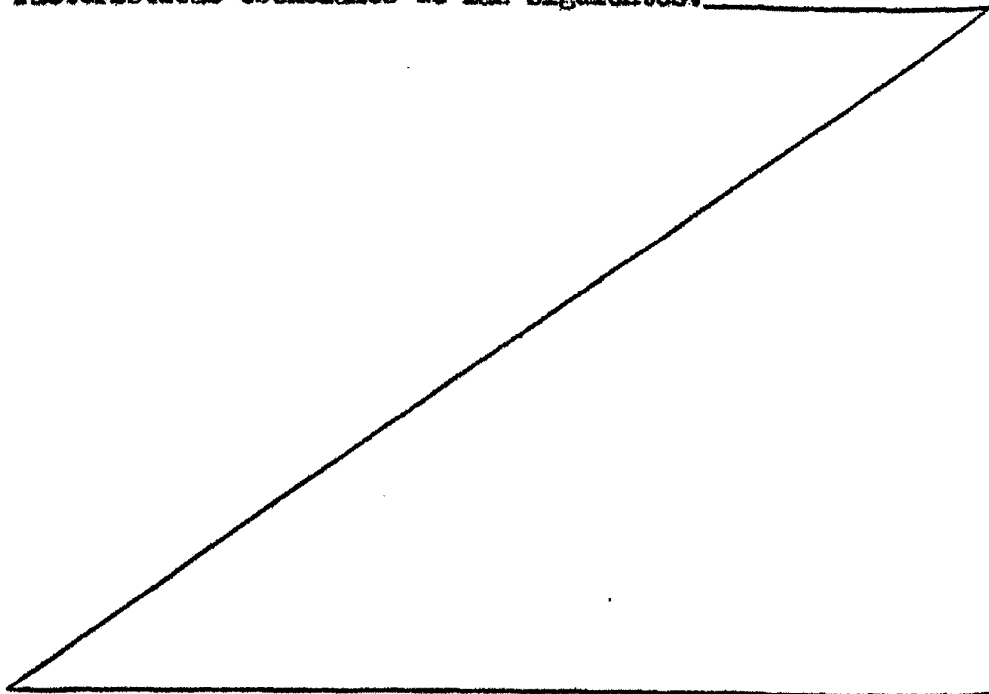
N O T A

15. La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente legislación deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UN DERIVADO DE 1-BENCIL-3-(3-(DIMETILAMINO)PROPOXI)-1H-INDAZOL", según las características esenciales de las siguientes:

20.

25.

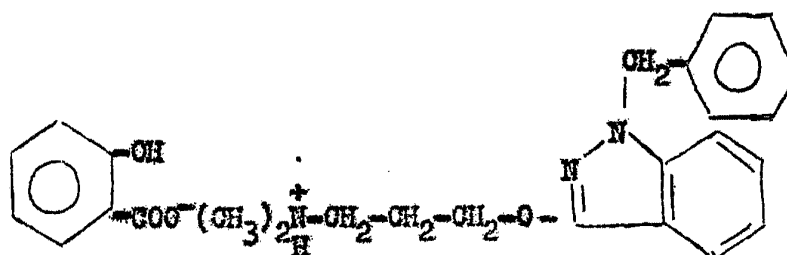
30.



REIVINDICACIONES

14.- Procedimiento de obtención de un derivado de 1-bencil-3-(3-(Dimetilamino)propoxi)-1H-indazol de estructura:

5.



10.

caracterizado porque se lleva a cabo en seis pasos según se describe a continuación:

En el primer paso el ester metílico del ácido antranílico se mezcla con cloruro de bencilo y acetato sódico anhidro, obteniéndose el ester metílico del ácido N-bencilantranílico.

15.

En el segundo paso el derivado del ácido antranílico en ácido clorhídrico y cloroformo se trata con solución concentrada de nitrito sódico, obteniéndose el 1-bencil-3-hidroxi-1H-indazol.

20.

En el tercer paso el 1-bencil-3-hidroxi-1H-indazol en acetona anhidra y carbonato potásico anhidro se hace reaccionar con el 3-alorepropanol, obteniéndose el correspondiente 1-bencil-3-(3-hidroxi-propoxi)-1H-indazol.

25.

En el cuarto paso se hace reaccionar el 1-bencil-3-(3-hidroxi-propoxi)-1H-indazol con el cloruro de p-toluensulfonilo en piridina, obteniéndose el 1-bencil-3-(3-tosiloxi-propoxi)-1H-indazol.

30.

En el quinto paso, el correspondiente tosilderivado del indazol reacciona con dimetilamina, obteniéndose 1-bencil-3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1H-indazol.

En el sexto y último paso se mezcla una disolución de --

o-hidroxibenzoico en acetato de etilo con otra de 1-bencil-3-(3-(dimetilamino)propoxi)-1-H-indazol en el mismo disolvente obteniéndose el producto final deseado.

5. 24.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DE 1-BEN-
CIL-3-(3-(DIMETILAMINO)PROPOXI)-1H-INDAZOL"

Según queda sustancialmente descrito en la presente Me-
moria que consta de ocho hojas, escritas a máquina por una --
sola cara.

20 AGO. 1976

10.

Madrid,

LABORATORIOS ELIADÉ, S.A.

P.P.

