



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 453.861	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 1-12-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
15716/75	3-12-75	
16645/75	22-12-75	
9279/76	20-7-76	SUIZA
9312/76	21-7-76	

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDAZOL.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
CH-4002, Basle, SUIZA.

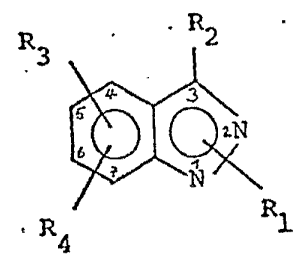
72 INVENTOR (ES)
PETER NEUMANN, Alemán, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGANICOS

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I,

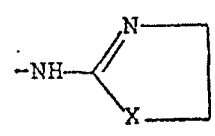


I

en donde R₁ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en la posición 1 ó 2,

5 R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo o un grupo de fórmula

II



II

en donde X es oxígeno o azufre,

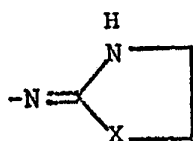
10 R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o hidroxilo, y

R₄ es hidrógeno o un grupo de fórmula II,

con la condición de que uno de los substituyentes R_2 ó R_4 significa un grupo de fórmula II,

5 sus sales de adición de ácido, así como con un procedimiento para la producción de los mismos.

El grupo de fórmula II puede existir en su forma tautomérica de fórmula IIa

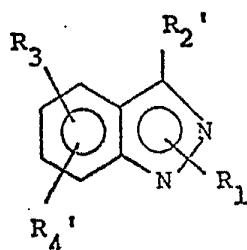


IIa

Con fines de simplicidad, los grupos II y IIa han sido reunidos bajo la fórmula II.

10 En los compuestos de fórmula I, el halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro o bromo. Los grupos alquilo, alcoxi o alquiltio contienen preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono. Dos de los substituyentes R_1 , R_2 , R_3 ó R_4 significan preferentemente hidrógeno. R_1 se encuentra preferentemente
 15 en la posición 1. R_2 significa particularmente hidrógeno. R_3 significa particularmente hidrógeno, cloro o metilo. R_4 significa particularmente un grupo de fórmula II.

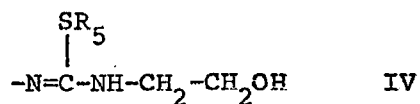
De acuerdo con la invención se obtienen los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido mediante un procedimiento caracterizado porque en los compuestos de fórmula III,



III

5 en donde R_1 y R_3 tienen los significados previamente indicados,

R_2' es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiltio o alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo o un grupo de fórmula IV



10 en donde R_5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o su forma tautomérica, cuando R_5 es hidrógeno, y

15 R_4' es hidrógeno o un grupo de fórmula IV o su forma tautomérica cuando R_5 es hidrógeno,

con las condiciones de que

a) uno de los substituyentes R_2' ó R_4' significa el grupo IV o su forma tautomérica, y

b) cuando X en los compuestos de fórmula I es azufre, entonces R_5 significa hidrógeno,

se somete el grupo de fórmula IV a un cierre de anillo, y los compuestos resultantes de fórmula I se convierten facultativamente en sus sales de adición de ácido.

El procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida para cierres de anillo análogos. El cierre de anillo se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, agua o dimetilformamida. Las temperaturas adecuadas son entre 20 y 150°C, preferentemente entre 60 y 110°C, por ejemplo la temperatura de ebullición. Para la producción de compuestos de fórmula I en donde X es oxígeno, es conveniente emplear bases, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como los hidróxidos de potasio y de sodio, o alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etilato o metilato de sodio o de potasio, y/o acetato de mercurio o de plomo. Para la producción de compuestos de fórmula I en donde X es azufre, es conveniente emplear ácidos, por ejemplo

ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico.

Los compuestos de fórmula I pueden aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

5 Los compuestos de fórmula III, en donde R_5 es hidrógeno, empleados como compuestos de partida, pueden obtenerse mediante reacción de aminoindazoles correspondientes con tiofosgeno y reacción de los isotiocianato-indazoles obtenidos en forma de por sí conocida
10 con etanolamina.

Los compuestos de fórmula III, en donde R_5 es alquilo, pueden obtenerse en forma de por sí conocida mediante alquilación de los compuestos correspondientes de fórmula III, en donde R_5 es hidrógeno.

15 Los compuestos de fórmula I básicos pueden convertirse en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos adecuados. Con este fin son ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo los ácidos halogenhídricos, y ácidos orgánicos adecuados,
20 por ejemplo el ácido acético, el ácido maleico, etc.

Los compuestos de fórmula I producidos de acuerdo con la invención exhiben propiedades farmacodinámicas. Los compuestos de fórmula I ejercen parti-

cularmente un efecto contra el rigor y un efecto
miotónolítico. Los compuestos de fórmula I ejercen
además un efecto sobre la presión sanguínea.

5 Los compuestos de fórmula I también pueden
aplicarse en forma de sus sales de adición de ácido,
las que tienen el mismo grado de actividad como las ba-
ses libres.

10 La invención también incluye preparaciones
farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I
en forma de bases libres o en forma de sales de adición
de ácido, farmacéuticamente aceptables, junto con los
diluyentes o materiales de soporte empleados en farmacia.

15 La aplicación de los compuestos de fórmula I
o sus sales puede efectuarse ya sea por vía oral en
forma de tabletas, granulados, cápsulas o grageas, o por
vía parentérica en forma de soluciones inyectables.

En los ejemplos no limitativos siguientes
todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius
y son sin corregir.

EJEMPLO 1: Bis-[1-metil-7-(2-oxazolin-2-il-amino)-1H-indazol]-naftaleno-1,5-disulfonato

10,6 g de N-(2-hidroxietyl)-N'-(1-metil-1H-indazolil-7)-tiourea se disuelven en 1200 cc de
5 etanol caliente (50°) y se añaden 14 g de acetato de mercurio (II). La mezcla se calienta hasta ebullición al reflujo durante 10 minutos, Luego, estando la mezcla aún caliente, se separa el precipitado negro mediante
10 filtración. El filtrado se concentra hasta 400 cc, se filtra a través de carbon activo y a 90° se le añade una solución filtrada de 6,1 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico en 100 cc de alcohol. La sal cristaliza lentamente. Después de recrystalizar a partir de agua,
15 indazol]-naftaleno-1,5-disulfonato con un P.F. de 266-268°.

La N-(2-hidroxietyl)-N'-(1-metil-1H-indazolil-7)-tiourea, empleada como compuesto de partida en este ejemplo, se obtiene como sigue:

20 3 g de 1-metil-7-isotiociano-indazol se añaden, con agitación, a una mezcla de 2 cc de etanol-amina y 100 cc de éter. Se forma espontáneamente un precipitado blanco. Después de 2 horas este precipitado

se separa mediante filtración y se lava perfectamente con éter. La N-(2-hidroxietil)-N'-(1-metil-1H-indazolil-7)-tiourea, así obtenida, que tiene un P.F. de 207-209°, se usa para la reacción previamente indicada sin mayor purificación.

EJEMPLO 2: 1-Metil-4-(2-oxazolin-2-il-amino)-1H-indazol

A una suspensión de 12 g de N-(2-hidroxietil)-N'-(1-metil-1H-indazolil-4)-tiourea en 600 cc de etanol se le añade a 70° C una solución de 2,7 g de sodio en 70 cc de etanol. La solución clara se agita y se le añade en porciones a 70°C en el transcurso de un minuto 16 g de acetato de mercurio (II). La mezcla se calienta hasta reflujo durante otros 5 minutos, luego se filtra. El filtrado se seca, el residuo resultante se distribuye entre 70 cc de ácido clorhídrico normal y 50 cc de cloruro de metileno. La fase acuosa se trata con carbón activo, se filtra y se basifica con solución acuosa concentrada de amoníaco. El precipitado incoloro resultante se separa mediante filtración, se seca y después de la recristalización a partir de acetato de etilo, proporciona 1-metil-4-(2-oxazolin-2-il-amino)-1H-indazol con

un P.F. de 163-166°C.

EJEMPLO 3: 4-Cloro-5-(2-oxazolin-2-il-amino)-1H-
indazol

Una mezcla de 5,4 g de N-(2-hidroxietyl)-
5 N'-(4-cloro-1H-indazolil-5)-tiourea, 100 cc de etanol
y 4,3 g de yoduro de metilo se calienta hasta ebulli-
ción al reflujo durante 15 minutos; el exceso de
yoduro de metilo se separa mediante evaporación. Al
yoduro de S-metil-N-(2-hidroxietyl)-N'-(4-cloro-1H-
10 indazolil-5)-isotiuronio, así obtenido, se le añade
luego una solución de 1,2 g de sodio en 40 cc de etanol
y se calienta hasta ebullición al reflujo durante otra
media hora. La mezcla aún caliente se filtra. Al fil-
trado se le añaden 2,5 g de cloruro de amonio y se
15 seca. El residuo se agita junto con 150 cc de agua y
se filtra. El precipitado se disuelve en 20 cc de
ácido clorhídrico normal y se extrae dos veces con
20 cc de cloruro de metileno cada vez. La fase acuosa
se trata con un poco de carbón activo, se filtra y se
20 basifica con amoníaco acuoso concentrado. El precipi-
tado incoloro se recristaliza de isopropanol y propor-
ciona 4-cloro-5-(2-oxazolin-2-il-amino)-1H-indazol

con un P.F. de 223-225°.

Cuando se emplean los compuestos de partida correspondientes en partes aproximadamente equivalentes así como uno de los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 3, se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, significando x la posición del radical 2-oxazolin-2-il-amino:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
4	H	X	H	H	235-238
5	H	H	H	4-x	217
6	2-CH ₃	H	H	4-x	221-224
7	H	Cl	H	4-x	265-268
8	1-CH ₃	Cl	H	4-x	156-158
9	2-CH ₃	Cl	H	4-x	194-196
10	H	H	5-CH ₃	4-x	222-225
11	1-CH ₃	H	5-CH ₃	4-x	189-191
12	2-CH ₃	H	5-CH ₃	4-x	197-199
13	H	H	5-Cl	4-x	
14	1-CH ₃	H	5-Cl	4-x	
15	2-CH ₃	H	5-Cl	4-x	
16	H	H	H	5-x	185-188
17	1-CH ₃	H	H	5-x	178-180
18	2-CH ₃	H	H	5-x	198-202
19	H	H	4-CH ₃	5-x	210-214
20	1-CH ₃	H	4-CH ₃	5-x	173-174
21	2-CH ₃	H	4-CH ₃	5-x	
22	1-CH ₃	H	4-Cl	5-x	158-160
23	2-CH ₃	H	4-Cl	5-x	211-218
24	H	H	6-CH ₃	5-x	225-227
25	1-CH ₃	H	6-CH ₃	5-x	
26	2-CH ₃	H	6-CH ₃	5-x	
27	H	H	6-Cl	5-x	218-221

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
28	1-CH ₃	H	6-Cl	5-x	199-204
29	2-CH ₃	H	6-Cl	5-x	198-201
30	H	H	H	6-x	197-199
31	1-CH ₃	H	H	6-x	177-179
32	2-CH ₃	H	H	6-x	207-212
33	H	H	5-CH ₃	6-x	
34	1-CH ₃	H	5-CH ₃	6-x	
34a	2-CH ₃	H	5-CH ₃	6-x	
35	H	H	5-Cl	6-x	212-214
36	1-CH ₃	H	5-Cl	6-x	183-186
37	2-CH ₃	H	5-Cl	6-x	204-207
38	H	H	H	7-x	196-198
39	2-CH ₃	H	H	7-x	164-166
40	H	H	5-CH ₃	7-x	204-206
41	H	H	6-CH ₃	7-x	224-227
42	1-CH ₃	H	6-CH ₃	7-x	148-152
43	H	H	6-Cl	7-x	229-231
44	1-CH ₃	H	6-Cl	7-x	
45	2-CH ₃	H	6-Cl	7-x	

EJEMPLO 46: 6-Metil-5-(2-tiazolin-2-il-amino)-1H-indazol

4 g de N-(2-hidroxi-etil)-N'-(6-metil-1H-indazolil-5)-tiourea se disuelven en 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos. La solución se diluye con 30 cc de agua caliente, se trata con un poco de carbón activo y se filtra. El filtrado incoloro se basifica con solución concentrada acuosa de hidróxido de sodio. El precipitado se separa mediante filtración. Después

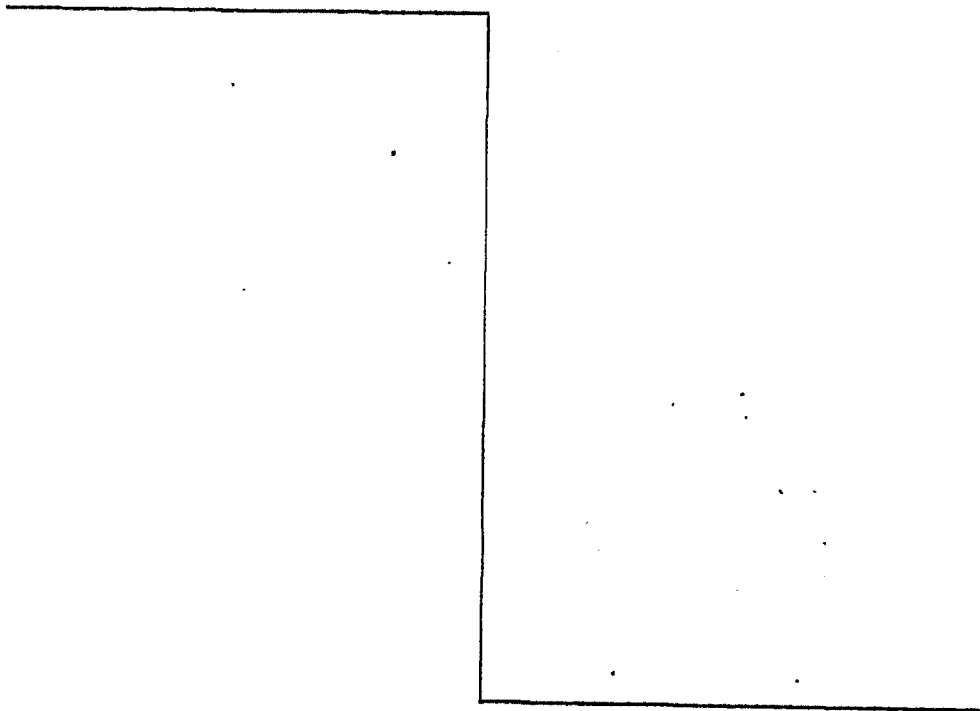
de recristalizar a partir de metanol/acetato de etilo, se obtiene 6-metil-5-(2-tiazolin-2-il-amino)-1H-indazol con un P.F. de 218-221°.

5 Procediendo en forma análoga al ejemplo 46 y empleando los materiales de partida correspondientes en partes aproximadamente equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, significando x la posición del radical 2-tiazolin-2-il-amino:

Ejem- plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
47	H	X	H	H	222-224
48	H	H	H	4-x	276-278
49	1-CH ₃	H	H	4-x	183-184
50	2-CH ₃	H	H	4-x	160-162
51	H	Cl	H	4-x	227-229
52	1-CH ₃	Cl	H	4-x	188-190
53	H	H	5-CH ₃	4-x	274-277 (Maleato 165-168)
54	1-CH ₃	H	5-CH ₃	4-x	138-140
55	2-CH ₃	H	5-CH ₃	4-x	78-79 (Maleato 175-177)
56	H	H	5-Cl	4-x	
57	1-CH ₃	H	5-Cl	4-x	
58	H	H	H	5-x	197-199
59	1-CH ₃	H	H	5-x	170-171
60	2-CH ₃	H	H	5-x	156-157
61	H	H	4-CH ₃	5-x	206-209 (Clorhidrato 260-270)
62	1-CH ₃	H	4-CH ₃	5-x	189-191
63	2-CH ₃	H	4-CH ₃	5-x	194-196 (Maleato 158-162)
64	H	H	4-Cl	5-x	230-236 Clorhidrato
65	1-CH ₃	H	4-Cl	5-x	200-201
66	2-CH ₃	H	4-Cl	5-x	216-218
67	1-CH ₃	H	6-CH ₃	5-x	
68	H	H	6-Cl	5-x	177-178 Maleato
69	1-CH ₃	H	6-Cl	5-x	231-233
70	2-CH ₃	H	6-Cl	5-x	207-209

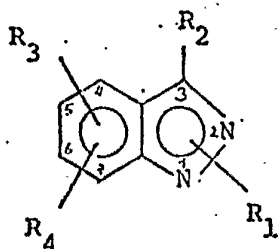
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
71	H	H	H	6-x	182-184
72	1-CH ₃	H	H	6-x	
73	2-CH ₃	H	H	6-x	240-250 Clorhidrato
74	H	H	5-CH ₃	6-x	
75	1-CH ₃	H	5-CH ₃	6-x	
75a	2-CH ₃	H	5-CH ₃	6-x	
76	H	H	5-Cl	6-x	254-257
77	1-CH ₃	H	5-Cl	6-x	213-215
78	H	H	H	7-x	206-208
79	1-CH ₃	H	H	7-x	135
80	2-CH ₃	H	H	7-x	176-178
81	1-CH ₃	Cl	H	7-x	128-130
82	H	H	6-CH ₃	7-x	243-246
83	1-CH ₃	H	6-CH ₃	7-x	110-115
84	H	H	6-Cl	7-x	233-235
85	1-CH ₃	H	6-Cl	7-x	
86	2-CH ₃	H	6-Cl	7-x	

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



REIVINDICACIONES:-

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indazol de fórmula I,

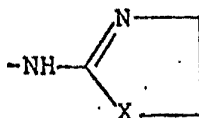


I.

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en la posición 1 ó 2,

5 R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo o un grupo de fórmula

II



II

en donde X es oxígeno o azufre,

10 R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo o hidroxilo, y

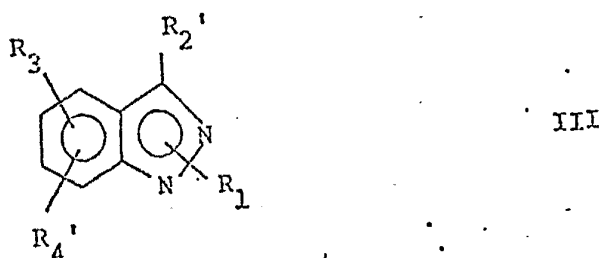
R_4 es hidrógeno o un grupo de fórmula II,

con la condición de que uno de los sustitu-

Handwritten signature or mark.

yentes R_2 ó R_4 significa un grupo de fórmula II,

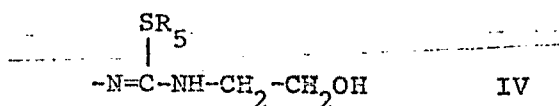
y sus sales de adición de ácido cuyo procedimiento se caracteriza porque en los compuestos de fórmula III,



5 en donde R_1 y R_3 tienen los significados previamente indicados,

R_2' es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo o un grupo de fórmula IV

10



en donde R_5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o su forma tautomérica, cuando R_5 es hidrógeno, y

15

R_4' es hidrógeno o un grupo de fórmula IV o su forma tautomérica cuando R_5 es

4

hidrógeno

con las condiciones de que

a) uno de los sustituyentes R_2' ó R_4' significa el grupo IV o su forma tautomérica, y

5 b) cuando X en los compuestos de fórmula I es azufre, entonces R_5 significa hidrógeno.

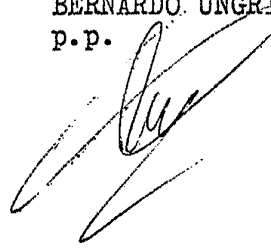
se somete el sustituyente de fórmula IV a una reacción de cierre de anillo, preferiblemente en un disolvente inerte, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20 y
10 150°C , opcionalmente, preferiblemente en presencia de una base o un ácido, y los compuestos resultantes de fórmula I se convierten facultativamente en sus sales de adición de ácido.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
15 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDAZOL.

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

20

Madrid 1 de diciembre de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



25

