



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	482.088	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	29 Junio 1979	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
5064	22 Enero 1979	ESTADOS UNIDOS
20559	15 marzo 1.979	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D231/56//A61K31/415	

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS TAUTOMEROS

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS

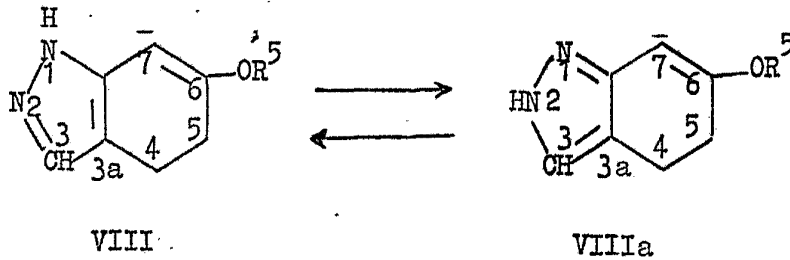
(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de un grupo de tetrahidro-1H(o 2H)-indazoles de
fórmulas



donde R⁵ es alquilo C₁-C₃ o bencilo.

10 Los compuestos representados por las fórmulas VIII y
VIIIa son tautómeros, es decir, en solución, existen en
equilibrio dinámico, dependiendo el porcentaje de un tautó-
mero dado en la mezcla tanto del medio como de las fuerzas
electrónicas. La fórmula VIII representa un 1H-indazol y
15 la fórmula VIIIa un 2H-indazol.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente acep-
tables de los compuestos de fórmulas VIII y VIIIa son las
sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos como clor-
hídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhí-
drico, nitroso, fosforoso y similares así como las deriva-
das de ácidos orgánicos no tóxicos como ácidos monocarboxí-
licos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos fenilalcanoicos,
ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos
aromáticos y ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos. Es-
tas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por lo tan-
to, los sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisul-
fitos, nitratos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidróge-
no-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros,
yoduros, fluoruros, acetatos, propionatos, decanoatos, ca-
prilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, capratos, hep-

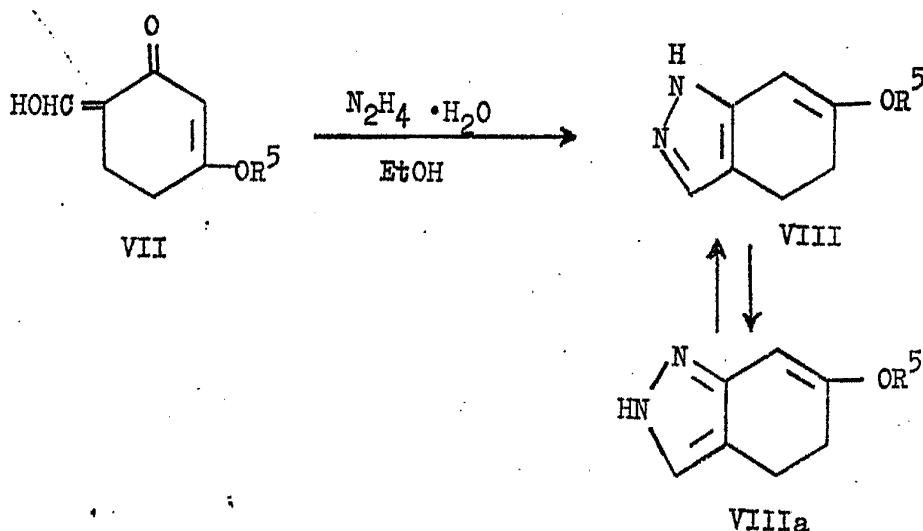
20
25
30

1 tanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, sube-
ratos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, butin-1,4-
5 dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metil-
benzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoa-
tos, ftalatos, tereftalatos, bencenosulfonatos, toluensulfo-
natos, clorobencenosulfonatos, xilensulfonatos, fenilaceta-
tos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,
10 β -hidroxibutiratos, glicolatos, malatos, tartratos, metanosul-
fonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-
2-sulfonatos y sales similares.

La presencia de un sustituyente en C-6 en el anillo de
indazol introduce un centro de asimetría en estas moléculas.
Por lo tanto, los compuestos representados por las fórmulas
VIII y VIIIa incluyen dos isómeros ópticos que aparecen como
15 pareja dl o racemato. La resolución de una pareja dl de esta
invención en sus antípodas ópticos puede realizarse por pro-
cedimientos conocidos por los expertos en este campo.

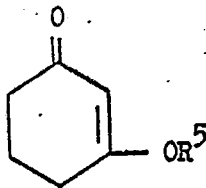
Los compuestos de fórmula VIII y VIIIa se preparan como
se ilustra en el Esquema de Reacción I dado a continuación.
20 En el Esquema de Reacción I, R⁵ es alquilo C₁-C₃ o bencilo.

Esquema de Reacción I



1 De acuerdo con el Esquema de Reacción I, se hace reac-
cionar una 3-enol-éter-6-hidroximetilen-2-ciclohexenona,
por ejemplo 3-étoxi-6-hidroximetilen-2-ciclohexenona, prepa-
5 rada por el método de Wenkert y colaboradores, J.Org.Chem.,
27, 2278 (1962), con hidrato de hidrazina en un disolvente
inerte para ambos compuestos, como etanol, para formar di-
6-etoxi-4,5-dihidro-1H-indazol (VIII) y su 2H-tautómero(VIIIa).
Los intermedios de fórmula VIII y VIIIa son nuevos.

10 Los intermedios VIII y VIIIa del Esquema de reacción
I se preparan por formilación en C-6 de un enol-éter de
ciclohexano-1,3-diona de fórmula



15 donde R⁵ es alquilo C₁-C₃ o bencilo, siguiendo el procedi-
miento de Wenkert y colaboradores (loc.cit.) para formar un
compuesto de fórmula VII. Por reacción de VII con hidrato
de hidrazina se obtienen los tautómeros VIII y VIIIa.

20 Esta invención es ilustrada mediante los siguientes
ejemplos específicos:

EJEMPLO A

Preparación de 4-acetamido-2-dimetilaminometilen-ciclohe-
xanona

25 Se prepara una mezcla de reacción a partir de 15,5 g
de 4-acetamidociclohexano [preparada por el procedimiento
de Fraser y Swingle, Con.J.Chem., 48, 2065 (1970)], 80 g
del dimetilacetal de dimetilformamida, 1,5 ml de trietilami-
na y 500 ml de benceno. El benceno se separa por destilación
30 a lo largo de hora y media hasta que el volumen se ha redu-

1 cido aproximadamente a la mitad del volumen original. Se
agregan otros 250 ml de benceno. La mezcla de reacción se
calienta inmediatamente por debajo del punto de ebullición
5 del benceno durante unas 2 horas y después se destila de
nuevo hasta que el volumen es aproximadamente la mitad del
originalmente presente (250 ml). El proceso anterior se re-
pite una vez más con la excepción de que el volumen se redu-
ce a un tercio del volumen original (167 ml). Después la mez-
cla de reacción se enfría y se filtra. La torta del filtro
10 está constituida por la 4-acetamido-2-dimetilaminometilen-
ciclohexanona formada en la reacción anterior; peso: 6,45 g.
Por evaporación del filtrado a sequedad se obtiene un resi-
duo que se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre
200 g de Florisil, empleando como eluyente cloroformo conte-
15 niendo cantidades crecientes de metanol (0-5 %), para dar
4-acetamido-2-dimetilaminometilen-ciclohexanona pura, p.f.
132-133°C (en benceno); rendimiento 5,55 g; rendimiento to-
tal: 12 g.

Análisis:

Calculado : C, 62,83; H, 8,63; N, 13,32

Encontrado: C, 63,07; H, 8,38; N, 13,12

EJEMPLO B

Preparación de dl-5-acetamido-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol
y dl-5-acetamido-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol

25 Se prepara una solución disolviendo 1,46 g de 4-aceta-
mido-2-dimetilaminometilen-ciclohexanona en 25 ml de metanol.
Se añaden 0,35 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla resul-
tante se agita a la temperatura ambiente durante unas 16 ho-
ras. La mezcla de reacción se concentra por evaporación a
30 vacío y el residuo se disuelve en cloroformo y se cromato-

1 graffia sobre 30 g de Florisil, empleando como eluyente clo-
roformo conteniendo cantidades crecientes (2-5 %) de meta-
nol. Se combinan las fracciones para las que se demuestra
5 por cromatografía en capa fina que contienen un componente
principal diferente del material de partida y se evapora el
disolvente a vacío. Se obtienen 1,5 g de dl-5-acetamido-4,5,
6,7-1H-indazol y su 2H-tautómero. El material se disuelve en
etanol anhidro al que se han añadido 0,5 ml de ácido metano-
sulfónico. El metanosulfonato de dl-5-acetamido-4,5,6,7-te-
10 trahidro-1H-indazol y el metanosulfonato de dl-5-acetamido-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol así preparados funden alrede-
dor de 190-192°C; rendimiento: 1,61 g.

Análisis:

Calculado : C, 43,62; H, 6,22; N, 15,26; S, 11,65

15 Encontrado: C, 43,83; H, 6,37; N, 15,15; S, 11,39

EJEMPLO 1

Preparación de dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y
dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol

20 Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno, duran-
te 60 minutos, una solución de 950 mg de una mezcla de meta-
nosulfonato de dl-5-acetamido-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol
y el metanosulfonato del 2H-tautómero en 50 ml de solución
acuosa de ácido clorhídrico 6N. Se enfría la mezcla de reac-
25 ción y las sustancias volátiles se separan por evaporación
a vacío. El residuo resultante se disuelve en etanol y la
solución etanólica se concentra y se enfría. El dihidroclo-
ruro de dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y el dihidro-
cloruro de dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol formados
30 en la reacción anterior cristalizan y se separan por filtra-
ción, p.f. 260-270°C; rendimiento: 380 mg.

1

Análisis:

Calculado : C, 40,02; H, 6,24; N, 20,00; Cl, 33,75

Encontrado: C, 40,29; H, 5,99; N, 20,12; Cl, 33,63

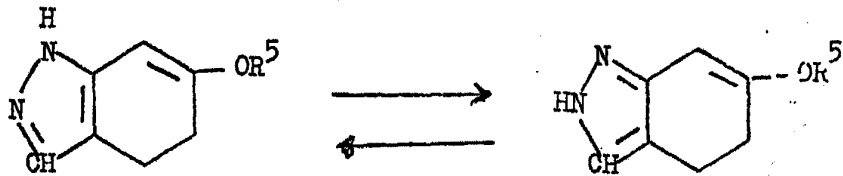
5

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de compuestos tautomeros intermedios de fórmula general

10

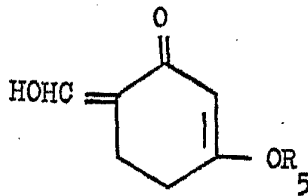


VIII

VIIIa

15

donde R⁵ es alquilo C₁-C₃ o bencilo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20

donde R⁵ es el definido anteriormente, con hidrato de hidrazina.

25

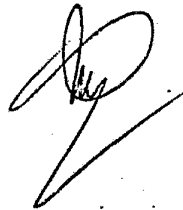
2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS TAUTOMEROS

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas meca-
nografiadas

5

Madrid, 29 de Junio de 1979
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30