



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	483.699	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	28 Agosto 1.979	

PATENTE DE INVENCION

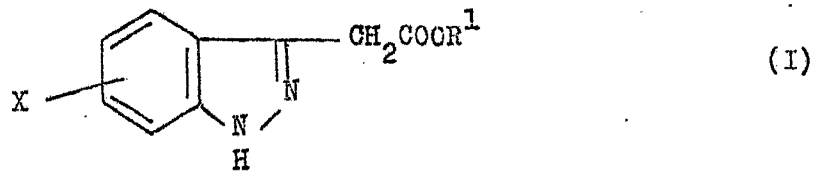
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③③ FECHA	③④ PAIS
ss/105042/1.978	28 Agosto 1.978	JAPON
ss/112553/1.978	12 Septiembre 1.978	JAPON
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D 231/56	
④④ TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL DERIVADO ACIDO 1H-INDAZOL-3-ILACETICO.		
④⑤ SOLICITANTE (ES)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka - JAPON.		
④⑥ INVENTOR (ES)		
Kazuo Kariyone; Hideo Yagi y Hiroshi Matsushima.		
④⑩ TITULAR (ES)		
④⑪ REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1
5
10
15
20
25
30

Un nuevo procedimiento para la preparación de un derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un derivado de ácido 1H-indazol-3-ilacético de fórmula:



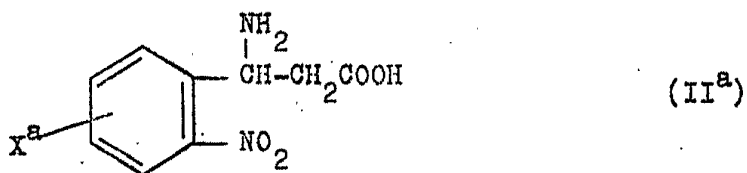
donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y X es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, o su sal.

Un derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético (I) o su sal, excepto el compuesto en el que X es un grupo alcoxi inferior, es un compuesto conocido regulador de crecimiento de la planta y especialmente una sal sódica del compuesto, donde X es 5-cloro y R¹ es hidrógeno, se vende en el mercado como "RUTIACE". También se conocen varios procedimientos para su preparación.

De entre los varios procedimientos conocidos para la preparación del derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético (I) o su sal, aquí nos referimos al método descrito en la Patente Japonesa n° 82158/1975, Laid Open n° 5766/1977, como antecedente más relevante.

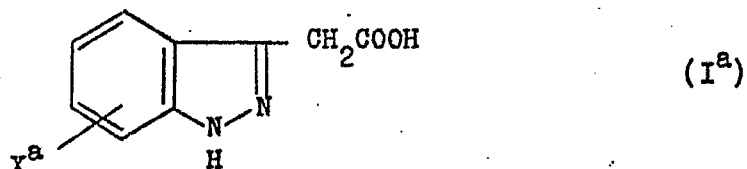
En dicho antecedente, se describen los siguientes métodos:

1



5

ciclación reductiva bajo
condiciones básicas



10

donde X^a es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(a) Un procedimiento para la preparación del derivado del ácido LH-indazol-3-ilacético (I^a) que comprende la reacción del derivado de ácido aminoacético (II^a) con un metal, tal como aluminio, zinc, o los semejantes, en condiciones básicas.

15

(b) Un procedimiento para la preparación del derivado de ácido LH-indazol-3-ilacético (I^a) que comprende la reacción del derivado de ácido aminoacético (II^a) con una amalgama, tal como amalgama de zinc, amalgama de sodio o los semejantes, en condiciones básicas.

20

(c) Un procedimiento para la preparación del derivado de ácido LH-indazol-3-ilacético (I^a) que comprende la reducción catalítica del derivado de ácido aminoacético (II^a) en presencia de un catalizador metálico, tal como carbono paladio, óxido de platino, platino coloidal, o los semejantes, en condiciones básicas.

25

Sin embargo, los métodos anteriormente conocidos en la materia, no han dado resultados satisfactorios en la manufactura industrial del derivado de ácido LH-indazol-3-ilacético (I^a) o su sal, por las siguientes razones:

30

(1) En los métodos (a) y (b) se requie-

1 ren, frecuentemente, muchas etapas muy complicadas para el
aislamiento del derivado del ácido LH-indazol-3-ilacético
(I^a) o su sal de la mezcla de reacción, incluyendo varias
sales metálicas. Además, es necesario recuperar tales sales
5 metálicas y amalgamas sin desecharlas, con vistas a preve-
nir la contaminación ambiental y además el uso de tales amal-
gamas influye, posiblemente, de forma adversa en el ambien-
te de trabajo.

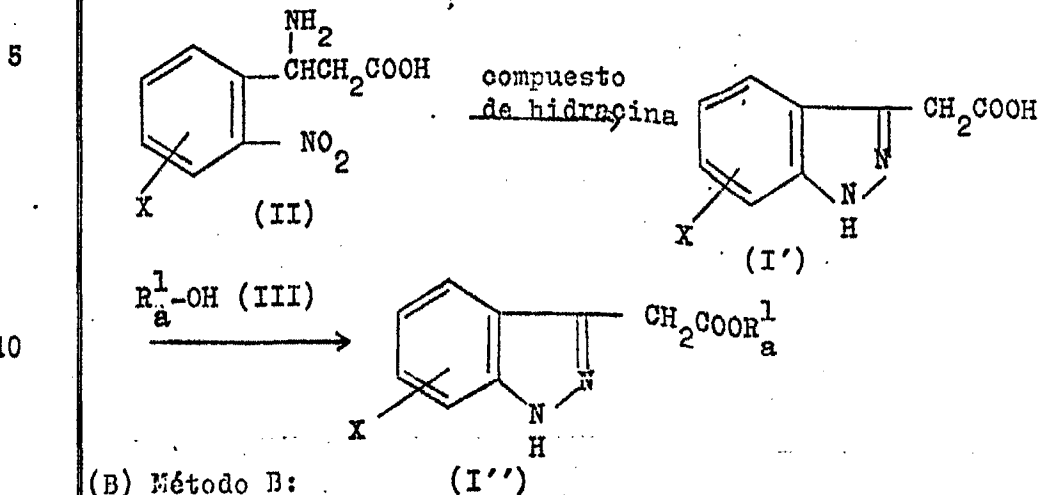
10 (2) El método (c) produce, necesaria-
mente, un sub-producto, por ejemplo, derivado de carbostili-
lo (6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona), en la mezcla de reac-
ción, de tal forma que es difícil obtener el derivado del
ácido LH-indazol-e-ilacético (I^a) o su sal con un alto rendi-
miento.

15 Como resultado de un amplio estudio pa-
ra vencer los problemas mencionados anteriormente, los inven-
tores han descubierto ahora nuevos procedimientos para la
preparación del derivado del ácido LH-indazol-3-ilacético
(I) o su sal, por lo que el compuesto (I) o su sal pueden
obtenerse con un alto rendimiento sin los problemas men-
20 cionados anteriormente.

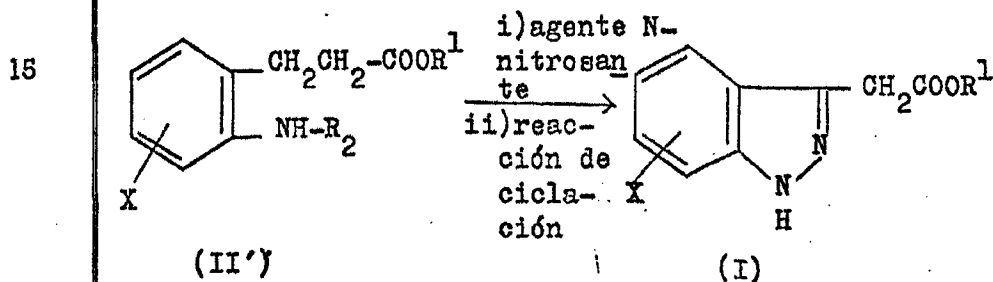
Según esto, esta invención proporciona
nuevos procedimientos para la preparación del derivado del
ácido LH-indazol-3-ilacético (I) o su sal, mediante el cual
el compuesto deseado (I) o su sal pueden obtenerse con un
rendimiento mayor que los procedimientos conocidos, y tam-
25 bien con una pureza mayor, de tal forma que los procedimien-
tos de esta invención son industrialmente ventajosos.

Según esta invención, el derivado del
ácido LH-indazol-3-ilacético (I) o su sal se preparan por
los métodos siguientes:

1 (A) Método A:



(B) Método B:



20 donde X es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior, R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R_a^1 es un grupo alquilo inferior y R^2 es un grupo acilo.

25 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario.

30 Un ejemplo adecuado de grupo alquilo inferior para R^1 incluye un grupo C1 a C6 lineal o ramificado, preferiblemente C1 a C4 y más preferiblemente un grupo alquilo C1 a C2, tal como metilo, etilo, propilo, isopropi-

1 lo, butilo, isobutilo, terc-butilo y los semejantes.

El átomo de halógeno para X incluye fluor, cloro, bromo e iodo y preferiblemente cloro y bromo.

5 Un ejemplo adecuado de grupo alcoxi para X incluye alcoxi C1 a C4, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y los semejantes.

10 Un grupo adecuado de acilo para R² incluye un alcanóilo inferior (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.), un haloalcanóilo inferior (por ejemplo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, etc.), un alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), un haloalcoxicarbonilo (por ejemplo, cloroetoxicarbonilo, dicloroetoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, etc.), un aroilo (por ejemplo, benzoilo, toluoilo, etc.), un aralcanóilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc.) y los semejantes,

15 Un ejemplo adecuado de una sal del derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético (I) incluye una sal con una base inorgánica, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, etc.) y una sal de metal alcalino terreo (por ejemplo, sal calcica, sal magnésica, etc.) o una sal de amonio.

A continuación se explica detalladamente el procedimiento para la preparación del derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético (I) o su sal:

(A) Método A:

25 (A) - (1) Compuesto (II) → Compuesto (I')

Este proceso se lleva a cabo por reacción de un derivado de ácido aminoacético (II) o su sal con un compuesto de hidracina.

30 Un compuesto de hidracina usado en esta reacción incluye hidracina (preferiblemente hidrato de hidra-

1 cina), arilhidracina (por ejemplo, fenilhidracina, etc.),
alquilhidracina (por ejemplo, metilhidracina, etc.), hidra-
cida (por ejemplo, acetilhidracida, etc.) y los semejantes o
una sal correspondiente (por ejemplo, clorhidrato, sulfato,
etc.)

5 La reacción se lleva a cabo, normal-
mente, en un disolvente orgánico convencional o en un disol-
vente orgánico, tal como agua, alcohol, (por ejemplo, meta-
nol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, etc.), tetrahi-
drofurano, dioxano, etc., que no afecta adversamente a la
10 reacción; o una mezcla opcional correspondiente.

La reacción se lleva a cabo, preferi-
blemente, en presencia de una base, tal como hidróxido de
metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido po-
tásico, etc.) o amoníaco y los semejantes. En algunos caso,
15 el compuesto de hidracina que se usa en este procedimiento
es básico, y por eso no siempre es necesario añadir la base
mencionada a la mezcla de reacción.

La reacción se lleva a cabo, preferi-
blemente, en presencia de un catalizador, tal como carbón ac-
tivado, níquel Raney, paladio carbón, óxido de platino, plati-
no coloidal o los semejantes. Entre estos, el catalizador
20 más adecuado en esta reacción, es carbón activado.

La reacción se lleva a cabo, normal-
mente, a temperatura ambiente, a temperatura media o por ca-
lentamiento.

25 El derivado de ácido 1H-indazol-3-
ilacético así obtenido o su sal se aísla de la mezcla de
reacción por un método convencional.

(A) -(2) : Compuesto (I') \rightarrow Compuesto (I'')

Este proceso se realiza por reacción
30 del derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético (I') o su sal

1 con un alcohol inferior de fórmula: $R_a^1OH(III)$, donde R_a^1 man-
tiene la significación mencionada anteriormente.

Este proceso incluye a uno conocido (Es
5 decir, aquel donde X es un átomo de hidrógeno o un átomo de
halógeno) (por ejemplo, la Patente Japonesa nº 37270/1975).

Este proceso se realiza por reacción de
un compuesto (I') o su sal con un compuesto (III).

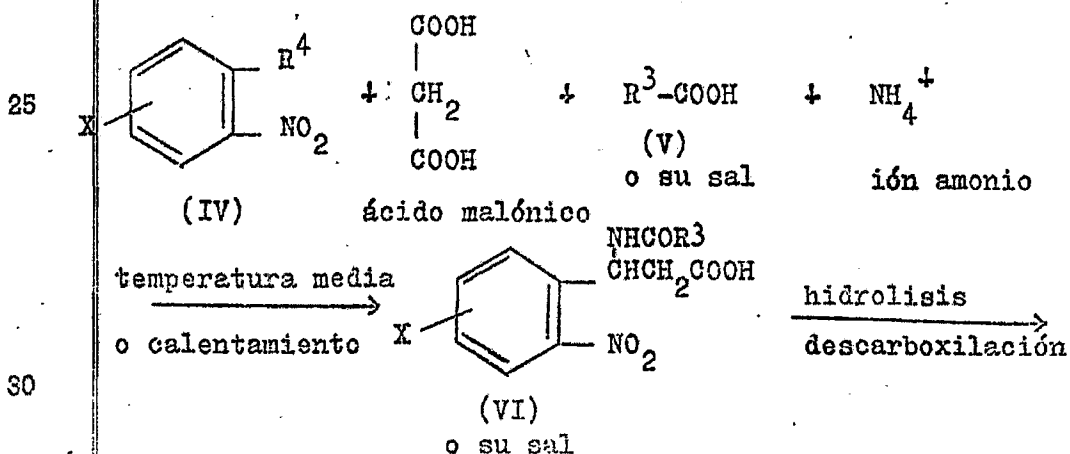
El compuesto (III) puede usarse como
disolvente en esta reacción.

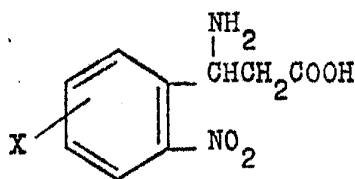
10 Esta reacción se realiza, preferible-
mente, en presencia de un ácido inorgánico, tal como ácido
clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.

(A) - (3) : Preparación del compuesto de partida (II)

15 El compuesto de partida (II) o su sal
incluye compuestos conocidos, es decir, aquellos en los que
X es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (vease
la Patente Japonesa nº 82158/1975, Laid Open nº 5766/1977)
y compuestos nuevos, es decir, aquellos en los que X es un
grupo alcoxi, que pueden prepararse, sustancialmente, según
el mismo método descrito en la Patente Japonesa anterior.

20 Alternativamente, el derivado amino-
acético (II) o su sal, preparados por el método mostrado en
los esquemas siguientes:





(II).

5 o su sal

donde X mantiene la significación mencionada anteriormente, R⁴ es un grupo diacetoximetilo y R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

10 En las definiciones anteriores, ejemplos adecuados de ácido alcanoico inferior (R³-COOH) (V) son ácido fórmico, ácido propionico, ácido butílico, ácido pivalico, etc.

El ión amonio puede añadirse en forma de sal de amonio de dicho ácido alcanoico inferior (V) o como amoniaco gaseoso.

15 El procedimiento del compuesto (IV) al compuesto (VI) se realiza, preferiblemente, a temperatura media, o, por calentamiento, si se desea, con adición de disolvente (s) adecuado (s).

20 El compuesto (VI) así obtenido se hidroliza, normalmente sin aislamiento. La hidrólisis se realiza por un método convencional, preferiblemente por adición de un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. y, preferiblemente, por reflujo en ácido clorhídrico.

25 Un ejemplo adecuado de una sal del derivado de ácido aminoacético (II) incluye el mencionado anteriormente como sal del derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético (I).

30 Además, también se incluye una sal por adición de ácido, ejemplo adecuado de esta es una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, hidroxloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, carbonato, bicarbonato, etc.), una sal orgánica

1 carboxílica o sulfónica (por ejemplo, acetato, maleato, lacta-
to, tartrato, mesilato, bencensulfonato, tosilato, etc.),
una sal aminoácido (por ejemplo, sal de arginina, sal, de áci-
do aspártico, sal de ácido glutámico, sal de lisina, sal de
5 serina, etc.) y los semejantes.

(B) : Método B

Este proceso se realiza por reacción
del derivado de ácido propiónico (II') o su sal con un agen-
te N-nitrosante y entonces, ciclación del compuesto nitro-
10 gado.

El agente N-nitrosante es un agente
que puede reaccionar con un átomo de nitrógeno de tipo acila-
mino. Ejemplos adecuados de tales agentes nitrosantes inclu-
yen: ácido nitroso, anhídrido nitroso gaseoso, cloruro de
nitrosilo, nitrito de alquilo (por ejemplo, nitrito de iso-
15 pentilo, nitrito de butilo, etc.) y los semejantes.

Este reacción se realiza, preferiblemen-
te, en un disolvente orgánico, tal como ácido acético, anhi-
drido acético, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsul-
fóxido, etc., por enfriamiento.

20 (B) - (2) : Reacción de ciclación.

El compuesto N-nitrosado así obtenido
se cicla, posteriormente, normalmente sin aislamiento de la
mezcla de reacción.

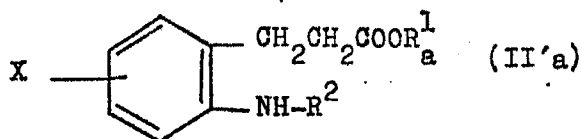
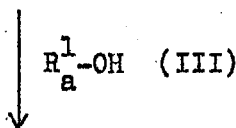
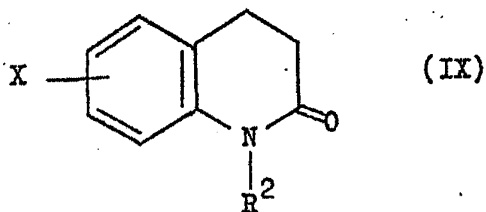
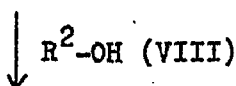
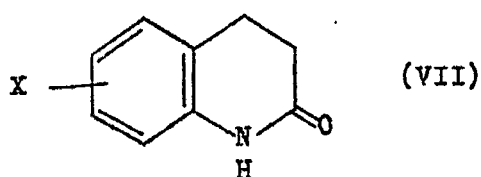
Esta reacción se realiza, normalmente,
25 en un disolvente orgánico, tal como benceno, tolueno, cloro-
formo, tetracloruro de carbono, dietileter, N,N-dimetilfor-
mamida, dimetilsulfóxido, o los semejantes, a temperatura
ambiente, temperatura media o por calentamiento.

El derivado del ácido LH-indazol-3-
ilacético así obtenido o su sal, de esta invención, se aísla
30 de la mezcla de reacción por un método convencional.

1 (B) - (3) : Preparación del compuesto de partida (II')

El compuesto de partida (II') o su sal, usados en este procedimiento, es nuevo y puede prepararse por los métodos siguientes:

5 (B) - (3)-1: (a) Preparación del compuesto de partida (II 'a)



25 donde R¹_a, R² y X mantienen la significación mencionada anteriormente.

Compuesto (VII) --> Compuesto (IX)

Este procedimiento se realiza por acilación del compuesto (VII) con el compuesto (VIII) o su sal, o su derivado reactivo.

Un derivado reactivo adecuado del compuesto

30

1 (VIII) incluye, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídri-
do de ácido, una amida activada, un ester activado, y los
semejantes, y preferiblemente haluro de ácido, tal como clo-
5 ruro de ácido, bromuro de ácido (por ejemplo, cloruro de
acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de benzoilo, cloruro
de etoxicarbonilo) y los semejantes.

La reacción se realiza, normalmente, en un
disolvente convencional, tal como agua, acetona, dioxano,
acetonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, clo-
10 ruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-
dimetilformamida, piridina o cualquier otro disolvente que
no afecte adversamente a la reacción, o una mezcla opcional
correspondiente.

Quando el compuesto (III) se usa en forma
de ácido libre o sal en esta reacción, la reacción se rea-
15 liza preferiblemente en presencia de un agente condensante
condicional.

Esta reacción se realiza preferiblemente en
presencia de una base, tal como metal alcalino (por ejemplo,
sodio, etc.), hidróxido de metal alcalino o metal alcalino
terreo (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico,
20 hidróxido cálcico, etc.) y los semejantes.

Entre el compuesto de partida (VII),
la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-ona es conocida y
se prepara por el método descrito en "Chemische Berichte,
vol. 60, páginas 858-864 (1972)", y otros compuestos se pre-
25 paran, sustancialmente, de una forma similar a la del com-
puesto conocido.

Compuesto (IX) --> Compuesto (II'a)

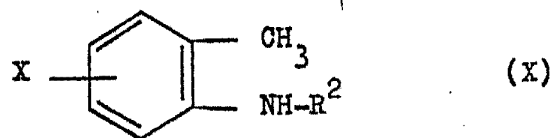
Este procedimiento se realiza por reacción
del compuesto (IX) con el compuesto (III).

1
5
10
15
20
25
30

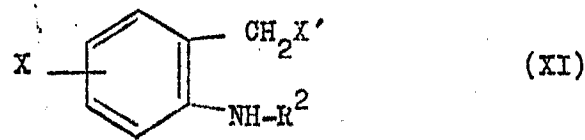
Esta reacción se realiza, normalmente, por reacción del compuesto (IX) con un exceso del compuesto (III), según un procedimiento convencionalmente aplicado para la esterificación con o sin otro disolvente orgánico adicional, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción. Esta reacción se realiza, preferiblemente, en presencia de un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido tricloroacético, etc.). Esta reacción se realiza a temperatura ambiente o a temperatura de ebullición del disolvente usado en la reacción.

El compuesto (II'a) así obtenido se aísla de la mezcla de reacción por un método convencional.

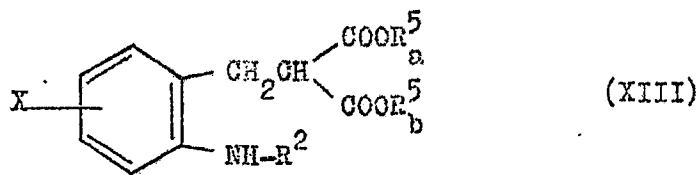
(B) -(3)-2: (b) Preparación del compuesto de partida (II') [(es decir, compuesto (II'a) y compuesto (II' b)].



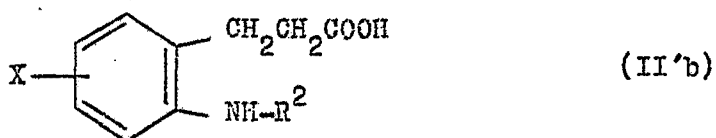
halogenación



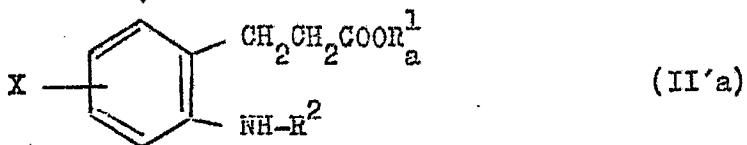
30



hidrolisis
descarboxilación



esterificación



donde R^1 , R^2 y X mantienen la significación mencionada anteriormente, X^1 es halógeno y R_a^5 y R_b^5 son alquilo inferior, aralquilo inferior o arilo.

15 Compuesto (X) \rightarrow Compuesto (XI)

Este procedimiento se realiza por reacción del compuesto (X) con un agente halogenante.

Este compuesto de partida (X) incluye compuestos conocidos y compuestos nuevos.

20 Entre los compuestos conocidos, el N-(4-cloro-2-clorometilfenil)carbonato de etilo se prepara por un método descrito en "Journal of Medicinal Chemistry, vol. 12, páginas 426 (1969)", y otros compuestos se preparan, sustancialmente, de forma similar al compuesto conocido.

25 El átomo de halógeno para X^1 incluye fluor, cloro, bromo e iodo.

Esta reacción se realiza por reacción del compuesto (X) con un agente halogenante, tal como haluro de sulfurilo (por ejemplo, cloruro de sulfurilo, bromuro de sulfurilo, etc.) y los semejantes.

30 En caso de que se use un halógeno como

1 agente halogenante, la reacción puede iniciarse, preferible-
mente, por irradiación con luz ultravioleta, o por adición
de una cantidad catalítica de un peróxido (por ejemplo, peró-
xido de benzoylo, etc.) y los semejantes.

5 Esta reacción se realiza, normalmente, en
un disolvente convencional, que no afecte adversamente a la
reacción.

Compuesto (XI) --> Compuesto (II'b)

10 Esta reacción se realiza por reacción del
compuesto (XI) con un ester de ácido malónico (XII) para dar
el compuesto (XIII), según un método que es bien conocido
y se usa, convencionalmente, en la síntesis malónica. Ejem-
plos de los esteres del ácido malónico preferidos de fórm-
mula (XII) son: malonato de dimetilo, malonato de dietilo,
15 malonato de dipropilo, malonato de metil etilo, malonato de
dibencilo, malonato de difenetilo, etc.

La reacción se realiza en un disolvente
organico con una base. Ejemplos de bases usados en esta reac-
ción son metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc.)
alcóxido de metal alcalino (metóxido sódico, etóxido sódi-
co, etc.), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidró-
xido sódico, hidróxido potásico, etc.)

20 Disolventes adecuados usados en la reac-
ción incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano,
N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato de dieti-
lo, o una mezcla correspondiente.

25 La reacción se realiza a temperature am-
biente o por calentamiento.

Compuesto (XIII) --> Compuesto (II'b)

30 Este procedimiento se realiza por hidroli-

1 sis del compuesto (XIII) seguido de descarboxilación. La hidrolisis se realiza de forma convencional mediante un ácido (hidrólisis ácida) o una base (hidrólisis básica).

5 La descarboxilación se realiza, convencionalmente, por calentamiento del producto hidrolizado con o sin aislamiento bajo condiciones neutras o ácidas. Hay que observar que la hidrólisis ácida puede, normalmente, ser acompañada de una descarboxilación espontánea para dar el compuesto (II'b) o su sal a partir del compuesto (XIII) en una sola etapa.

10 El compuesto (II'a) puede prepararse por esterificación del compuesto (II'b) así obtenido o su sal con el compuesto (III) según un método convencional de esterificación.

15 Los compuestos (II'a) y (II'b) así obtenidos se aíslan de la mezcla de reacción por un método convencional.

Como ejemplo adecuado de una sal de un derivado del ácido propiónico (II') puede mencionarse el indicado anteriormente como sal del derivado del ácido 1H-indazol-3-ilacético (I).

20 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención con más detalle.

Ejemplo 1

Preparación de ácido 5-cloro-1H-indazol-3-ilacético

25 Se añade hidracina (mono hidrato) (2,5 gr.) a una disolución de ácido 3-amino-3-(5-cloro-2-nitrofenil)propiónico (15 gr.) en una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% (75 ml.). Se añade catalizador níquel Raney (aproximadamente 10 mg.) a la disolución a 80°C con agitación vigorosa y la mezcla se agita a 80-85°C durante 10 minutos. Después de añadir a la mezcla de 10 a 20 mg. adicionales de ni-

30

1 quel Raney, la agitación se continua a la misma temperatu-
ra hasta que cesa el desprendimiento de gas nitrógeno (que
5 dura 20 minutos aproximadamente). La mezcla de reacción se
filtra. El filtrado se acidifica a un pH 2 con ácido clorhi-
drico y se enfria para dar cristales, que se filtran y lavan
con agua. Los cristales se disuelven en una disolución de
bicarbonato sódico templado al 5% (75 ml.) y la disolución
se filtra, se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico y se en-
fria para dar cristales amarillo pálido. Los cristales ama-
10 rillo pálido se recogen por filtración, se lavan con agua
y se secan para dar ácido 5-cloro-1H-indazol-3-ilacético
(12 gr., rendimiento 93%), Punto de fusión 209-210°C
(desc.)

Ejemplo 2

Preparación de ácido 6-cloro-1H-indazol-3-ilacético

15 (1) Preparación de ácido 3-amino-3-(4-cloro-2-nitrofe-
nil)-propiónico

Se disuelven α, α -diacetoxi-4-cloro-2-nitrotolueno
20 (10 gr.), ácido malónico (4,8 gr.) y acetato amónico (6,8 gr.)
en una mezcla de ácido fórmico (5,2 ml.) y ácido acético
(10 ml.), La disolución se agita a 80-85°C durante 2 horas,
a 90-95°C durante 2 horas, a 95-100°C durante 1 hora y luego
se calienta a reflujo durante 1 hora. Entonces a la mezcla
de reacción se le añade una disolución acuosa de ácido clor-
hídrico al 20% (30 ml.) y la disolución se calienta a reflu-
25 jo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra a se-
quedad a presión reducida. El residuo se disuelve en agua
caliente (50 ml.), se trata con carbón activado y se filtra.
El filtrado se diluye con etanol (50 ml.) y el pH se ajusta
a 5 con amoniaco acuoso y se enfria. Los cristales resultan-
30 tes se recogen por filtración, se lavan con agua y se secan

1 para dar ácido 3-amino-3-(4-cloro-2-nitrofenil)propiónico
(6,5 gr., rendimiento 76%) como cristales amarillo pálido
Punto de fusión 211-213°C (desc.)

5 (2) Preparación de ácido 6-cloro-1H-indazol-3-ilacético

Se añaden 1,5 gr. de hidracina (mono hidrato)
a una disolución de ácido 3-amino-3-(4-cloro-2-nitrofenil)
propiónico (7,5 gr.) en una disolución de hidróxido sódico
acuoso al 6% (42 ml.). Se añade a la disolución catalizador
10 níquel Raney (aproximadamente 10 mg.) a 75°C, con agitación
vigorosa y la mezcla se agita a 75-80°C durante 10 minutos.
Después se añade una cantidad adicional de níquel Raney
(aproximadamente 10 mg.) a la mezcla, la agitación se conti-
nua a la misma temperatura hasta que cesa el desprendimiento
de nitrógeno gaseoso (aproximadamente 20 minutos). La mezcla
15 resultante se trata, sustancialmente, de la misma forma que
se describe en el Ejemplo 1, para dar ácido 6-cloro-1H-inda-
zol-3-ilacético (5,9 gr., rendimiento 91%) como cristales in-
coloros. Punto de fusión 180-182°C (desc.)

20 Ejemplo 3

Preparación de ácido 4-cloro-1H-indazol-3-ilacético

Se añade hidracina (mono hidrato) (0,5 gr.) a una
disolución de ácido 3-amino-3-(2-cloro-6-nitrofenil)propió-
nico (4 gr.) en una disolución acuosa de hidróxido sódico
(25 ml.) al 5%. Se añade catalizador níquel Raney (aproximada-
25 mente 5 mg.) a la disolución, a 80°C con agitación vigorosa
y la mezcla se agita a 80°C durante 15 minutos. Después de
añadir a la mezcla una cantidad adicional de catalizador
(5 mg.), la agitación se continua a la misma temperatura has-
ta que cesa el desprendimiento de nitrógeno gaseoso (aproxima-
30 damente 30 minutos). La mezcla resultante se trata, sustan-

1 cialmente, de la misma forma que se describe en el Ejemplo, 1
para dar ácido 4-cloro-1H-indazol-3-ilacético (1 gr., rendi-
miento 30,0%) como cristales incoloros. Punto de fusión 205-
206°C (desc.)

5 Ejemplo 4

Preparación de ácido 7-metoxi-1H-indazol-3-ilacético

(1) Preparación de ácido 3-amino-3-(3-metoxi-2-nitrofe-
nil)-propiónico

10 Se disuelven 3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (9,3 gr.),
ácido malónico (6,9 gr.) y acetato amónico (9,8 gr.) en una
mezcla de ácido fórmico (10 ml.) y ácido acético (20 ml.).
La disolución se agita a 55-60°C durante 2 horas, a 90-95°C
durante 3 horas y luego se trata a reflujo durante 1 hora.
15 Entonces, a la mezcla de reacción se le añade una disolución
acuosa de ácido clorhídrico (40 ml.) al 20%, y la disolución
resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. La disolu-
ción resultante se concentra a sequedad a presión reducida
y el residuo se disuelve en agua caliente (100 ml.), se tra-
ta con carbón activado y se filtra. El filtrado se diluye
20 con etanol (100 ml.) y el pH se ajusta a 5 con amoníaco acuo-
so, y se enfría para dar cristales. Los cristales se recogen
por filtración, se lavan con agua y se secan para dar ácido
3-amino-3-(3-metoxi-2-nitrofenil)propiónico (8,9 gr., rendi-
miento 72%) como cristales amarillo pálido. Punto de fusión
218°C (desc.)

25 (2) Preparación de ácido 7-metoxi-1H-indazol-3-ilacético

Se añaden hidracina (mono hidrato) (0,5 gr.) a una
disolución de ácido 3-amino-3-(3-metoxi-2-nitrofenil)propión-
nico (2 gr.) en una disolución acuosa de hidróxido sódico al
4,5% (21 ml.). Se añade a la disolución catalizador níquel
30 Raney (aproximadamente 5 mg.) a 75-80°C con agitación vigorosa

1 sa y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 15
minutos. La mezcla resultante se trata, sustancialmente, de
la misma forma descrita en el Ejemplo 1 para dar ácido 7-
metoxi-1H-indazol-3-ilacético (0,9 gr., rendimiento 52,4%)
5 como cristales incoloros. Punto de fusión 180-181°C (desc.)

Ejemplo 5

Preparación de 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato de
etilo

10 (1) Preparación de ácido 3-amino-3-(5-cloro-2-nitrofe-
nil)-propiónico

15 Se mezcla ácido fórmico (100 gr.), 5-cloro-2-nitro-
benzaldehído (100 gr.) y ácido malónico (73,2 gr.) y se ca-
lienta a 40-45°C. A la disolución se le añade formiato amó-
nico (85,2 gr.) a la misma temperatura. La disolución se
20 agita a 60-70°C durante 1 hora y a 90-95°C durante 4 horas, y
luego se calienta a 115°C a reflujo durante 1 hora. A la diso-
lución se le añade una disolución acuosa de ácido clorhídri-
co al 35% (192 gr.) y agua (83 ml.) y la disolución se ca-
lienta a 110°C a reflujo durante 1 hora. La disolución re-
sultante se enfría a 90-95°C y luego a la disolución se le
25 añade agua (320 ml.) y metil isobutil cetona (320 gr.). La
mezcla se agita a 50-60°C y la capa acuosa se separa. La ca-
pa de metil isobutil cetona se lava con agua (100 gr.) y la
capa acuosa se combina con la anterior. Las capas acuosas
combinadas se ajustan a pH 5-6 con una disolución acuosa de
30 hidróxido sódico al 48% por debajo de los 50°C, se enfría y
se deja estar durante la noche a una temperatura inferior a
10°C. Los cristales obtenidos se recogen por filtración y se
lavan con agua (300 ml.) para dar ácido 3-amino-3-(5-cloro-
2-nitrofenil) propiónico (110 gr., rendimiento 77%), Punto de
fusión 209-211°C (desc.)

1 (2) Preparación de ácido 5-cloro-indazol-3-ilacético

5 Se disuelven ácido 3-amino-3-(5-cloro-2-nitrofe-
nil(propiónico (42,8 gr.) e hidróxido sódico (21 gr.) en agua
(195 ml.). A la disolución se añade carbón activado (4,7 gr.)
e hidracina (mono hidruro)(18,5 gr.) a 30-40°C y la mezcla
se agita a la misma temperatura durante 15 minutos. Luego,
la disolución se calienta a 60-65°C y se agita a la misma
temperatura durante 1 hora y a 80-85°C durante 3 horas. A la
mezcla de reacción se le añade agua (156 ml.) y la mezcla
10 resultante se añade, gota a gota, a una disolución acuosa de
ácido clorhídrico al 35% (81 gr.) durante un periodo superior
a 30 minutos. Los cristales obtenidos se recogen por filtra-
ción, se lavan con agua (200 ml.) y se secan para dar ácido
5-cloro-indazol-3-ilacético (37,0 gr.)

15 (3) Preparación de 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato
de etilo

20 El producto anteriormente obtenido, ácido 5-clo-
ro-1H-indazol-3-ilacético (37 gr.) se añade a una mezcla de
etanol (222 ml.) y ácido sulfúrico (1,8 gr.). La mezcla se
calienta a reflujo durante 6 horas y luego se enfría por de-
bajo de 10°C. A la mezcla de reacción se le añade una disolu-
ción acuosa de hidróxido sódico al 24% (5,4 ml.) y la mezcla
resultante se ajusta a pH 4-5. El carbón activado se filtra
y se lava con etanol. El carbón activado se filtra y el fil-
trado y los lavados se combinan y concentran a presión redu-
cida. El concentrado se enfría a 25-30°C y se le añade bicar-
25 bonato sódico (3 gr.). Después de enfriar por debajo de 5°C,
a la mezcla se le añade agua (230 ml.) poco a poco durante
un periodo de 2 horas. Los cristales obtenidos se recogen
por filtración, se lavan con agua hielo (80 ml.) y luego se
secan para dar 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato de etilo como
30 cristales (33,4 gr.), rendimiento total a partir de 5-cloro-

1 2-nitrobenzaldehído 68%. Punto de fusión 76-77°C.

Ejemplo 6

Preparación de 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato de etilo

5

(1) Preparación de 3-(2-benzamido-5-clorofenil)propionato de etilo

10

Se añade cloruro de benzoilo (3,0 gr.), gota a gota, a una disolución de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-ona (2,0 gr.) en piridina (40 ml.) con agitación. La mezcla se calienta a reflujo a 140-150°C durante 3 horas. La disolución resultante se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo (10 ml.) y se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (10 ml.). La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en etanol (70 ml.) se satura con cloruro de hidrógeno seco y se calienta a reflujo durante 1 hora. La disolución resultante se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla de benceno y n-hexano (1:2) y se cristaliza para dar cristales incoloros de 3-(2-benzamido-5-clorofenil)propionato de etilo (2,7 gr.) Punto de fusión 105-106°C.

15

20

R.M.N. (CCl_4) δ (ppm): 10,60 (1H, s), 8,1-7,7 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 9Hz), 7,6-7,1 (3H, m), 7,08 (1H, dd, J = 2Hz, J = 9Hz), 7,04 (1H, d, J = 2Hz), 4,03 (2H, q, J = 7Hz), 2,4-3,1 (4H, m), 1,14 (3H, t, J = 7Hz).

25

(2) Preparación de 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato de etilo

30

Se suspende 3-(2-benzamido-5-clorofenil)propionato de etilo (1,5 gr.) en una mezcla de anhídrido acético (2 ml.) y ácido acético (2 ml.). El anhídrido nitroso gaseoso

1 so que se genera, al añadir, gota a gota, ácido nítrico
(d. 1,47 ml.) a nitrito sódico (4 gr.), se introduce en la
suspensión a 0-5°C durante 15 minutos, y luego la disolución
verde oscuro resultante se agita a la misma temperatura du-
5 rante 40 minutos. La disolución se vierte en hielo (50 gr.)
y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla
resultante se extrae con benceno (50 ml.) y se lava con 2
porciones de agua (10 ml.). Al extracto se le añade metanol
(3 ml.) y la disolución resultante se deja estar a tempera-
tura ambiente durante 2 horas. Luego, la disolución se lava
10 con agua (2 veces), se seca sobre cloruro cálcico y se fil-
tra. El filtrado se calienta a reflujo durante 7 horas y
se evapora a sequedad para dar un residuo oleoso. El residuo
se disuelve en etanol, se trata con carbón activado y se
concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza de
15 eter diisopropílico. Los cristales obtenidos se recrystali-
zan de eter diisopropílico para dar cristales incoloros de
5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato de etilo (700 mg.). Punto de
fusión 76-77°C.

Ejemplo 7

20 Preparación de 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato de
metilo

(1) Preparación de N-(4-cloro-2-clorometilfenil)carba-
mato de etilo

25 Se suspende N-(4-cloro-2-metilfenil)carbamato de
etilo (40 gr.) en una disolución de cloro (18,5 gr.) en te-
tracloruro de carbono seco (250 ml.). La suspensión se agi-
ta bajo irradiación de luz ultravioleta de una lámpara de
mercurio de alta presión a temperatura ambiente durante 1
hora. El producto que precipita en la mezcla de reacción se
recoge por filtración y se cristaliza de una mezcla de aceta-

30

1 to de etilo y n-hexano para dar N-(4-cloro-2-clorometilfenil) carbamato de etilo (29 gr.) Punto de fusión 137-139°C.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{11}NCl_2O_2$:

5 C 48,41%, H 4,47%, N 5,65%, Cl 28,58%

Encontrado: C 48,66%, H 4,4%, N 5,64%, Cl 28,62%

(2) Preparación de (5-cloro-2-etoxicarbonilaminobencil)malonato de dietilo

10 Se añade N-(4-cloro-2-clorometilfenil)carbamato de etilo (28,5 gr.) a una disolución de malonato de dietilo (29 gr.) e hidróxido sódico (6,5 gr.) en etanol (300 ml.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. La disolución resultante se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en benceno (300 ml.), se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza de benceno y se recrystaliza de eter diisopropílico para dar agujas incoloras de 2-[(5-cloro-2-etoxicarbonilfenil)metil]malonato de dietilo (15,0 gr.). Punto de fusión 86-88°C.

20 (3) Preparación de ácido (5-cloro-2-etoxicarbonilaminobencil)malónico

25 Se suspenden (5-cloro-2-etoxicarbonilaminobencil)-malonato de dietilo (19 gr.) e hidróxido bórico (19 gr.) en una mezcla de metanol (100 ml.) y agua (50 ml.). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar un precipitado. El precipitado se recoge por filtración y se suspende en agua. La suspensión se acidifica a pH 1,0 con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato anhidro y se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se

30

1 cristaliza de una mezcla de acetato de etilo y benceno para dar cristales incoloros de ácido (5-cloro-2-etoxicarbonilaminobencil)malónico (14,4 gr.). Punto de fusión 133-136°C (desc.)

5 R.M.N. (DMSO-d₆) δ (ppm) 8,95(1H, s), 7,2 (3H, m), 4,13 (2H, q, J = 7Hz), 3,62 (1H, t, J = 8Hz), 3,10 (2H, d, J = 8Hz), 1,25 (3H, t, J = 7Hz).

(4) Preparación de ácido 3-(5-cloro-2-etoxicarbonilaminofenil)propiónico

10 Los cristales de ácido (5-cloro-2-etoxicarbonilaminobencil)malónico (14,4 gr.) se calientan a 140-145°C en un baño de aceite durante 40 minutos. La masa cristalizada resultante, después de enfriamiento, se disuelve en una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 5% (150 ml.) y la disolución se lava con acetato de etilo y se acidifica a pH 1 con
15 ácido clorhídrico para precipitar cristales. Los cristales se separan por filtración, se lavan con agua y se disuelven en etanol caliente. La disolución se trata con carbón activado y se filtra. Al añadir agua al filtrado se obtienen agujas incoloras de ácido 3-(5-cloro-2-etoxicarbonilaminofenil)propiónico (11,1 gr.) Punto de fusión 186-187°C.
20

R.M.N. (DMSO-d₆) δ (ppm) 8,96 (1H, s), 7,3 (3H, m), 4,12 (2H, q, J = 6,5Hz), 2,67 (4H, m), 1,22 (3H, t, J = 6,5Hz).

25 (5) Preparación de 3-(5-cloro-2-etoxicarbonilaminofenil)propionato de metilo

Se disuelve ácido 3-(5-cloro-2-etoxicarbonilaminofenil)propiónico (9,5 gr.) en una mezcla de metanol seco (200 ml.) y ácido sulfúrico (0,5 gr.) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, Después de neutralizar con
30

1 trietilamina (1 gr.), la disolución resultante se concentra
a presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en acetato
de etilo (100 ml.), se lava con una disolución acuosa de bi-
carbonato sódico al 5%, se seca sobre sulfato sódico anhidro
5 se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se
cristaliza de una mezcla de benceno y n-hexano para dar agu-
jas incoloras de 3-(5-cloro-2-etoxicarbonilaminofenil)propio-
nato demetilo (10 gr.) Punto de fusión 70-72°C.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{16}NO_2Cl$

10 C 54,65%, H 5,64%, N 4,90%, Cl 12,41%

Encontrado

C 54,67%, H 5,65%, N 4,78%, Cl 12,43%

15 (6) Preparación de 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato
de metilo

Se suspende 3-(5-cloro-2-etoxicarbonilamino-
fenil)-propionato de metilo (5 gr.) en una mezcla de anhídri-
do acético (6 ml.) y ácido acético (8 ml.). El anhídrido ni-
troso gaseoso que se genera por la adición, gota a gota, de
20 ácido nítrico (d. 1,47, 7 ml.) a nitrito sódico (5 gr.), se
introduce a la suspensión a 5°C durante 1,5 horas, y luego la
mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.
La disolución verde oscuro resultante se vierte en hielo
(100 gr.), y se agita a la misma temperatura durante 1 hora.
La mezcla resultante se extrae con 2 porciones de benceno
25 (70 ml.). Los extractos combinados se añaden a metanol (5 ml.)
y se dejan estar a temperatura ambiente durante 1 hora.
Luego, la disolución se lava con agua (2 veces), se seca so-
bre sulfato sódico anhidro y se filtra. El filtrado se calien-
ta a reflujo durante 16 horas, y se evapora a sequedad para
30 dar un residuo oleoso. El residuo se disuelve en metanol,

1 se trata con carbon activado y se concentra a presion redu-
cida. El residuo se cristaliza de eter diisopropílico. Los
cristales obtenidos se recrystalizan de eter diisopropílico
para dar agujas incoloras de 5-cloro-1H-indazol-3-ilacetato
5 de metilo (2,6 gr.) Punto de fusión 87-88°C.

R.M.N. (CDCl₃) δ (ppm): 7,64 (1H, d, J=2Hz), 7,23
(2H, m), 4,00 (2H, s), 3,72 (3H, s).

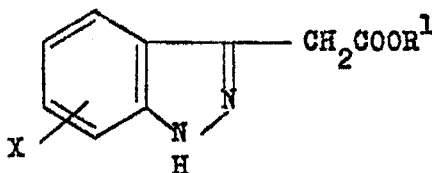
En resumen, la patente de invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un de-
rivado de ácido 1H-indazol-3-ilacético, de fórmula:

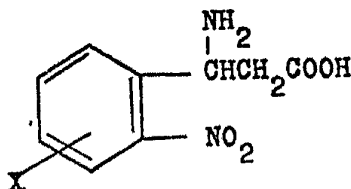
15



20

donde R¹ es un atomo de hidrogeno o un grupo alquilo infe-
rior; y X es un atomo de hidrogeno, un átomo de halógeno o
un grupo alcoxi inferior, o su sal; cuyo procedimiento com-
prende hacer reaccionar un derivado de ácido aminoacético de
fórmula:

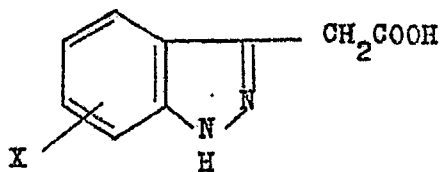
25



30

donde X mantiene la significación mencionada anteriormente,
o su sal con un compuesto de hidracina, para dar un compues-
to de fórmula:

1



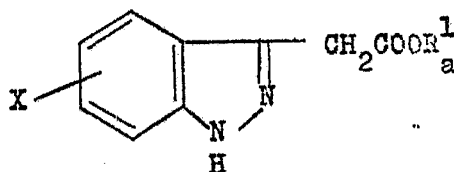
5

donde X mantiene la significación mencionada anteriormente, o su sal,

y, si se desea, esterificar el compuesto resultante con un alcohol inferior de fórmula R¹_aOH

10

donde R¹_a es alquilo inferior, para dar un compuesto de fórmula:



15

donde R¹_a y X mantienen la significación mencionada anteriormente.

20

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde la reacción del derivado aminoacético con un compuesto de hidracina se realiza en presencia de un catalizador.

3. Un procedimiento, según la reivindicación 2, donde el catalizador está seleccionado entre níquel Raney y carbono activado.

25

4. Un procedimiento, según la reivindicación 1, donde R¹ es etilo y X es 5-cloro.

5. Un procedimiento, según la reivindicación 2, donde R¹ es etilo y X es 5-cloro.

30

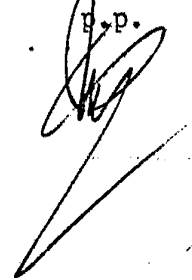
6. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R¹ es etilo y X es 5-cloro.

1 7. Se reivindica por ultimo como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL DERIVADO ACI-
DO 1H-INDAZOL-3-ILACETICO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintinueve pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 28 de Agosto de 1.979

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10 

10

15

20

25

30