

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 393**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2010** **E 10735298 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014** **EP 2462118**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol y sus derivados y productos intermedios de magnesio requeridos**

30 Prioridad:

03.08.2009 EP 09425314

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.07.2014

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**CARACCIOLO TORCHIAROLO, GIULIANO;
IACOANGELI, TOMMASO y
FURLOTTI, GUIDO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 481 393 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

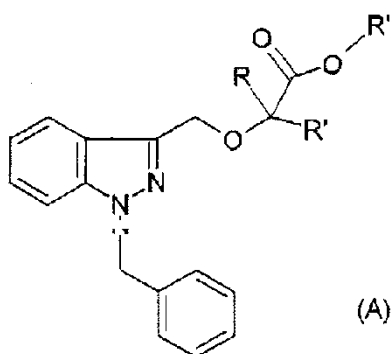
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol y sus derivados y productos intermedios de magnesio requeridos.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol.

En particular, la presente invención se refiere al procedimiento para la conversión de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, según la siguiente fórmula (II), al 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol según la siguiente fórmula (I).

La patente europea EP-B-0 382 276 describe algunos derivados de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol de fórmula (A) con actividad analgésica:



en el que

R y R', que pueden ser iguales o diferentes, son H o un alquilo C₁₋₅, y

R'' es H o un alquilo C₁₋₄,

posiblemente en forma de sal con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable cuando R'' es H.

Además, la patente europea EP-B-0 510 748 describe además la utilización de los mismos derivados para la preparación de una composición farmacéutica activa en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.

Además, el documento EP-B1-0 858 337 describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (A), en el que R = R' = CH₃, y R'' = H, y un inmunodepresor.

La patente europea EP-B-1 005 332 describe la utilización de los mismos derivados para preparar una composición farmacéutica activa en el tratamiento de afecciones derivadas de la producción de MCP-1.

Finalmente, la solicitud de patente internacional WO 2008/061671 describe la utilización de un compuesto de fórmula (A) para reducir la concentración en sangre de triglicéridos, colesterol y glucosa.

En la patente EP-B-0 382 276, mencionada anteriormente, se describen diversos procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (A).

Los procedimientos descritos en la patente EP-B-0 382 276 presentan como punto esencial la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, a partir del cual se pueden obtener los compuestos de fórmula (A) a través de tres rutas de reacción diferentes.

La primera ruta de reacción consiste en la conversión de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol en el correspondiente alcoholato, que a continuación se hace reaccionar con X-CRR'-COOR'', donde X es un grupo saliente que se selecciona de entre el grupo que comprende halógenos, arileno-SO₂-O- o alquilen-SO₂-O-, con el fin de obtener los compuestos de fórmula (A).

La segunda ruta de reacción consiste en la conversión de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol en el correspondiente derivado de 3-halogenometilo, que a continuación se hace reaccionar con un alcoholato de fórmula MeO-CRR'-COOR'', donde Me es un metal alcalino, con el fin de obtener los compuestos de fórmula (A).

La tercera ruta de reacción consiste en la reacción de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol con cloroformo y una cetona de fórmula O=CRR' en presencia de una base alcalina, tal como hidróxido de sodio, con el fin de obtener los compuestos de fórmula (A), donde R'' es hidrógeno.

La preparación del producto intermedio clave 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol mediante los procedimientos

descritos en la patente EP-B-0 382 276 se lleva a cabo reduciendo el ácido 3-carboxílico correspondiente con un agente reductor adecuado, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4).

Breve descripción de la invención

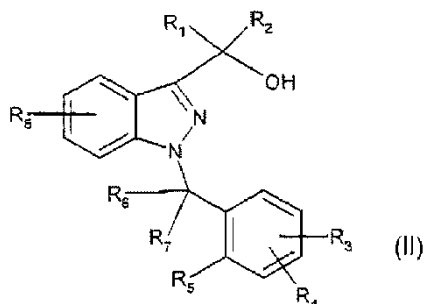
El presente solicitante ha identificado una serie de desventajas en los procedimientos de síntesis conocidos en la técnica y descritos en la patente EP-B-0 382 276, mencionada anteriormente.

En primer lugar, el ácido 1-bencil-1(H)-indazol-3-carboxílico no es un producto que se pueda obtener fácilmente en el mercado y es bastante caro. En particular, existen pocos proveedores y las rutas de síntesis descritas en la bibliografía describen la bencilación del correspondiente ácido 1(H)-indazol-3-carboxílico, que también es caro y difícil de obtener. En segundo lugar, la reducción del ácido 1-bencil-1(H)-indazol-3-carboxílico para obtener 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol tiene lugar con altos factores de dilución.

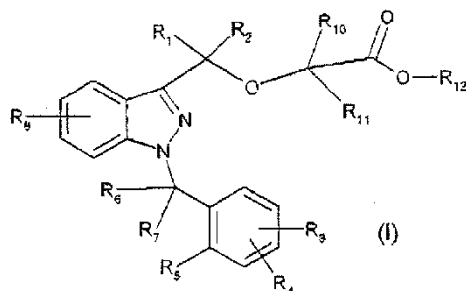
Por otro lado, la segunda ruta de reacción describe la utilización de cloruro de tionilo para convertir el 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol en el correspondiente derivado 3-clorometílico. La utilización de cloruro de tionilo, una sustancia altamente tóxica, plantea considerables problemas de seguridad y manejo en los procesos industriales.

Por último, la tercera ruta de reacción (reacción de Bargellini) ha demostrado desventajas a escala industrial, con rendimientos bajos (menos del 50%), producción de monóxido de carbono, un gas tóxico e inflamable, y generación de fenómenos exotérmicos significativos, difíciles de manejar a escala industrial (Davis *et al*, *Synthesis*, 12, (2004), 1959-1962). Por otro lado, la reacción de Bargellini se aplica mejor a la síntesis de éteres a partir de fenoles y no de alcoholes alifáticos (patente US nº 3.262.850; Cvetovich *et al*, *J. Org. Chem.*, (2005), 70, 8560-8563).

En consecuencia, el presente solicitante ha abordado el problema de desarrollar un nuevo procedimiento para la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, con el fin de obtener compuestos de fórmula (A), que sea capaz de superar las desventajas mencionadas anteriormente. En particular, el presente solicitante ha extendido el problema a la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazoles que presentan la siguiente fórmula (II).



con el fin de obtener unos compuestos con la siguiente fórmula (I)



en la que los sustituyentes de R_1 a R_{12} tienen el significado indicado a continuación, en la descripción detallada y las reivindicaciones.

El presente solicitante ha descubierto un nuevo procedimiento para la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazoles de fórmula (II), con el fin de obtener compuestos de fórmula (I), que mejora considerablemente, por un lado, la aplicabilidad industrial, los rendimientos y los costes del nuevo procedimiento en comparación con los conocidos hasta ahora y, por otro, la calidad de los compuestos que se obtienen al aplicarlo.

El presente solicitante ha descubierto, sorprendentemente, que el 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, o sus derivados de fórmula (II), se pueden obtener fácilmente haciendo reaccionar un reactivo de Grignard de fórmula (IV), que se describe a continuación, con un compuesto electrófilo adecuado, por ejemplo, aldehídos, cetonas o amidas, seguido

de la reducción del compuesto de carbonilo intermedio, si es necesario.

En particular, el presente solicitante ha descubierto, sorprendentemente, que el reactivo de Grignard de fórmula (IV) se puede obtener fácilmente a partir de 1-bencil-3-halogeno-1H-indazol o sus derivados de fórmula (III), que se describen a continuación, a través de una reacción de intercambio halógeno/magnesio con reactivos de Grignard de tipo haluro de alquilmagnesio a baja temperatura.

El presente solicitante también cree que los reactivos de Grignard de fórmula (IV) no son conocidos en la técnica.

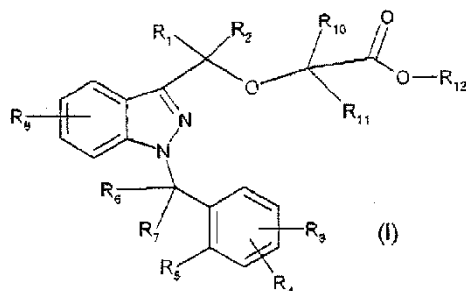
De hecho, los únicos derivados organometálicos de indazol conocidos en la técnica, con el metal en la posición 3, son los que presentan metales como el zinc (Knochel *et al*, Synlett 2005, 267) o el cobre (Knochel *et al*, Synthesis 2006, 15, 2618, y Knochel *et al*, Synlett 2004, 13, 2303-2306), mientras que se conocen reacciones que degradan el anillo de indazol en un intento de preparar los compuestos de 3-organolitio correspondientes (Welch *et al*, Synthesis, 1992, 937) y derivados de 3-organosodio (Tertov *et al*, Zhurnal Organicheskoi Khimii 1970, 6; 2140).

Dichos derivados de 1-bencil-3-halogeno-1H-indazol de fórmula (III), ampliamente conocidos en la bibliografía, pueden obtenerse fácilmente por halogenación de 1H-indazol en la posición 3 seguida de bencilación en la posición 1 (Collot *et al*, Tetrahedron, 1999, 55, 6917; Coller *et al*, Aust. J. Chem. 1974, 27, 2343).

El presente solicitante también ha descubierto, sorprendentemente, que el 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, o sus derivados de fórmula (II), se pueden convertir fácilmente en los correspondientes derivados de 3-halogenometilo por simple tratamiento con ácidos hidrohaleados, y a continuación en los compuestos de fórmula (I) por eterificación con el ácido hidroxicarboxílico adecuado o un éster de fórmula (VI).

Alternativamente, el presente solicitante también ha descubierto, sorprendentemente, que el 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, o sus derivados de fórmula (II), pueden convertirse fácilmente en compuestos de fórmula (I) por eterificación con el ácido α -halogenocarboxílico adecuado o éster de fórmula (VII), que se describen a continuación.

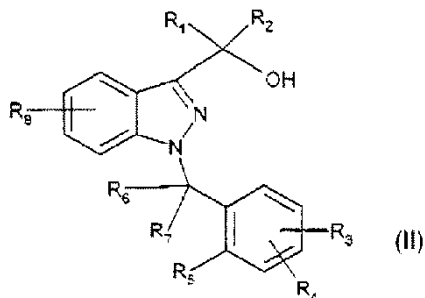
En consecuencia, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los derivados de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol representados por la siguiente fórmula (I):



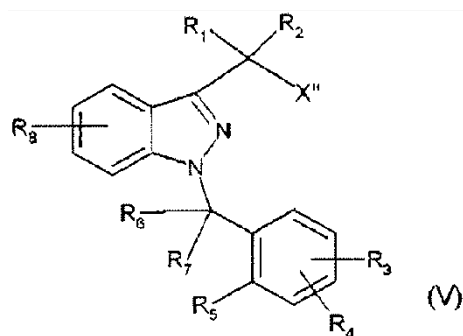
en la que los sustituyentes de R_1 a R_{12} tienen los significados indicados a continuación, en la descripción detallada y las reivindicaciones,

en el que

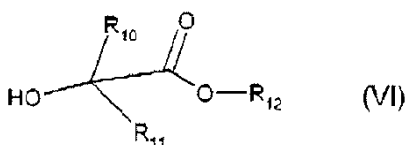
a) el 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol o su derivado representado por la fórmula (II):



se hace reaccionar con un ácido hidrohaleado de fórmula HX'' , en la que X'' es un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo que consiste en cloro, bromo, yodo, preferentemente cloro, para formar 1-bencil-3-halogenometil-1H-indazol o su derivado representado por la fórmula (V) siguiente:



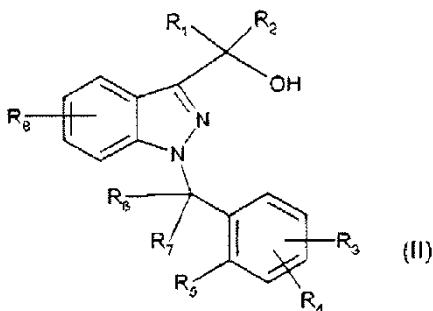
b) el 1-bencil-3-halogenometil-1H-indazol o su derivado representado por la fórmula mencionada anteriormente (V) se hace reaccionar en presencia de una base fuerte con un compuesto representado por la fórmula (VI) siguiente:



para formar los derivados de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Ventajosamente, el procedimiento para la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol y sus derivados, representados por la siguiente fórmula (II):



en la que

R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o un grupo alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono,

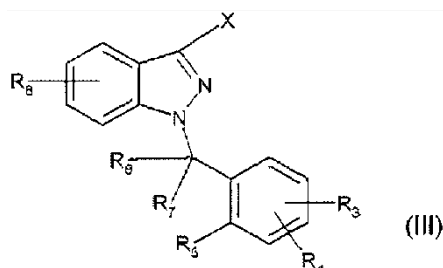
R₃, R₄ y R₈, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo con entre 1 y 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi con entre 1 y 3 átomos de carbono, y un átomo de halógeno,

R₅ puede ser hidrógeno, un grupo alquilo con entre 1 y 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi con entre 1 y 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, o bien, junto con uno de entre R₆ y R₇, puede formar un anillo con 5 o 6 átomos de carbono, y

R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo con entre 1 y 5 átomos de carbono, o bien uno de entre R₆ y R₇, junto con R₅, puede formar un anillo con 5 o 6 átomos de carbono,

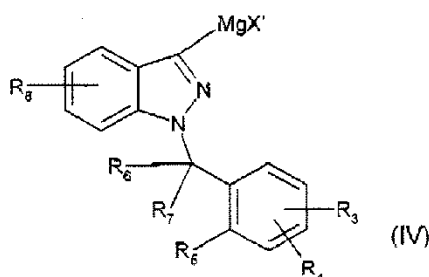
dispone que

a) un 1-bencil-3-halogeno-1H-indazol de fórmula (III):



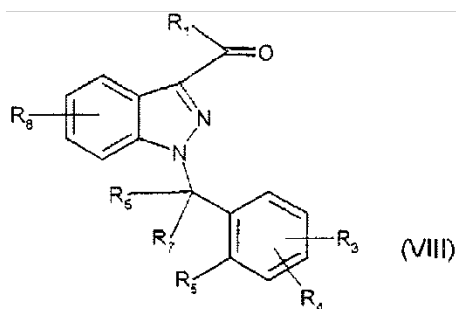
en el que X es un átomo de halógeno seleccionado entre yodo y bromo, preferentemente yodo, y R₃-R₈ tienen el significado indicado anteriormente,

se hace reaccionar con un haluro de alquilmagnesio de fórmula RMgX', donde R es un grupo alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono y X' es un átomo de halógeno seleccionado entre bromo y cloro, preferentemente cloro, con el fin de formar un compuesto intermedio (IV):



b) dicho compuesto intermedio (IV) se hace reaccionar con un compuesto de carbonilo de fórmula R₁-CO-R₂, donde R₁ y R₂ tienen el significado indicado anteriormente, con el fin de formar un compuesto de fórmula (II), o bien, de forma alternativa a b),

b') dicho compuesto intermedio (IV) se hace reaccionar con una amida de fórmula R'R''N-CO-R₁, donde R' y R'', que pueden ser iguales o diferentes, son un grupo alquilo con entre 1 y 3 átomos de carbono, y R₁ tiene el significado indicado anteriormente, con el fin de formar un compuesto intermedio (VIII):



que se hace reaccionar con un agente reductor del grupo carbonilo, con el fin de formar un compuesto de fórmula (II).

Ventajosamente, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter de dietilo, dioxano, t-butil metil éter, éter de dibutilo, xileno, tolueno, diclorometano, cloroformo, n-hexano, n-heptano y mezclas de los mismos, etcétera, preferentemente 2-metil-tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, tolueno, xileno y mezclas de los mismos, y aún más preferentemente 2-metil-tetrahidrofurano.

El haluro de alquilmagnesio de fórmula RMgX' que se utiliza en la etapa a) puede ser metilMgCl, etilMgCl, n-propilMgCl, i-propilMgCl, n-butilMgCl, i-butilMgCl, sec-butilMgCl, t-butilMgCl, n-pentilMgCl, n-hexilMgCl, alilMgCl, ciclohexilMgCl, metilMgBr, etilMgBr, n-propilMgBr, i-propilMgBr, n-butilMgBr, i-butilMgBr, sec-butilMgBr, t-butilMgBr, n-pentilMgBr, n-hexilMgBr, alilMgBr, ciclohexilMgBr, y preferentemente i-propilMgCl. Estos reactivos pueden obtenerse comercialmente o prepararse de acuerdo con métodos ampliamente descritos en la bibliografía (Silverman *et al*, Handbook of Grignard reagents, capítulo 2, CRC Press).

Ventajosamente, la reacción de intercambio de la etapa a) se puede catalizar mediante la adición de sales de litio,

por ejemplo, LiCl, tal como se describe en la bibliografía (Knochel *et al*, Chem. Commun., 2005, 543).

Ventajosamente, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -30°C y +30°C, preferentemente a una temperatura comprendida entre -20°C y -10°C.

5 Ventajosamente, la etapa a) se lleva a cabo con una razón molar entre el haluro de alquilmagnesio de fórmula RMgX' y el 1-bencil-3-halogeno-1H-indazol de fórmula (III) comprendida entre 1 y 4, preferentemente entre 1,5 y 4.

10 Ventajosamente, la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter de dietilo, dioxano, t-butil metil éter, éter de dibutilo, xileno, tolueno, diclorometano, cloroformo, n-hexano, n-heptano y mezclas de los mismos, etcétera, preferentemente 2-metil-tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, tolueno, xileno y mezclas de los mismos, pero preferentemente 2-metil-tetrahidrofurano.

15 Ventajosamente, la etapa b) se lleva a cabo utilizando un compuesto de carbonilo seleccionado dentro del grupo que comprende aldehídos, como por ejemplo formaldehído, acetaldehído, propanal, butanal, pentanal, hexanal y similares, y cetonas, como por ejemplo acetona, etil metil cetona, isobutil metil cetona, etcétera. Preferentemente se utiliza formaldehído, y en particular se utilizan polímeros tales como paraformaldehído adecuadamente despolimerizado o trioxano como fuente de formaldehído.

20 Ventajosamente, la etapa b) se lleva a cabo con una razón molar entre el 1-bencil-3-halogeno-1H-indazol de fórmula (III) y el compuesto de carbonilo de fórmula $\text{R}_1\text{-CO-R}_2$ comprendida entre 1 y 6.

25 Ventajosamente, la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -30°C y +30°C, preferentemente a una temperatura comprendida entre -10°C y 0°C.

30 Ventajosamente, la etapa b') se lleva a cabo utilizando una alquil amida seleccionada dentro del grupo que comprende N,N-dimetilformamida, N,N-diethylformamida, N,N-di-n-propilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-diethylacetamida, N,N-di-n-propilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N,N-diethylpropionamida, N,N-di-n-propilpropionamida, preferentemente N,N-dimetilformamida.

Ventajosamente, la etapa b') se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -30°C y +30°C, preferentemente a una temperatura comprendida entre -10°C y 0°C.

35 En particular, la etapa b') se lleva a cabo con una razón molar entre el 1-bencil-3-halogeno-1H-indazol de fórmula (III) y la amida de fórmula $\text{R}'\text{R}''\text{N-CO-R}_1$ comprendida entre 1 y 4.

40 Ventajosamente, el agente reductor del grupo carbonilo que se utiliza en la etapa b') se selecciona dentro del grupo que comprende hidruros, como por ejemplo NaBH_4 , KBH_4 , LiBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, NaAlH_4 , LiAlH_4 , Et_3SiH , Bu_3SnH , $\text{i-Bu}_2\text{AlH}$, $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ al 70% en tolueno y derivados. Preferentemente, el agente reductor del grupo carbonilo es $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ al 70% en tolueno. En la bibliografía se describen ampliamente agentes reductores del grupo carbonilo (por ejemplo, en Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª ed., páginas 1197-1205, John Wiley & Sons, Inc., y Carey, Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., páginas 262-290).

45 Ventajosamente, la reducción de la etapa b') se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éter de dietilo, dioxano, t-butil metil éter, éter de dibutilo, xileno, tolueno, diclorometano, cloroformo, n-hexano, n-heptano, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, diglima(bis-(2-metoxietil)éter), piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), ácido acético, mezclas de los mismos, etcétera, preferentemente tolueno, xileno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

50 Ventajosamente, la reducción de la etapa b') se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 10°C y 100°C, preferentemente a una temperatura comprendida entre 20°C y 60°C.

55 En particular, la reducción del grupo carbonilo de la etapa b') se lleva a cabo utilizando un número de equivalentes de hidruro comprendido entre 1 y 3, preferentemente 2.

Ventajosamente, los grupos $\text{R}_1\text{-R}_8$ de las fórmulas (II), (III), (IV) y (VIII), descritos anteriormente, pueden tener el siguiente significado.

60 Preferentemente, R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, están representados por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con entre 1 y 3 átomos de carbono.

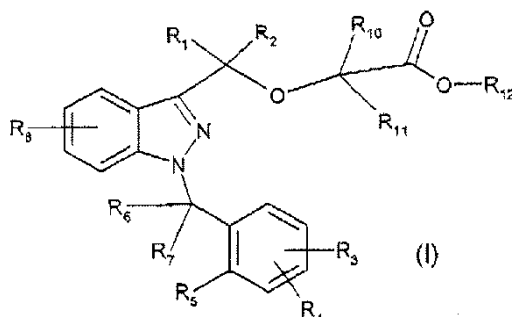
Preferentemente, R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de cloro y un átomo de flúor.

65 Ventajosamente, R_5 puede ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo

de cloro y un átomo de flúor, o bien, junto con uno de entre R_6 y R_7 , puede formar un anillo con 6 átomos de carbono.

Preferentemente, R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o uno de entre R_6 y R_7 , junto con R_5 , puede formar un anillo con 6 átomos de carbono.

La presente invención se refiere un procedimiento de preparación de derivados de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, representados por la siguiente fórmula (I):



en la que

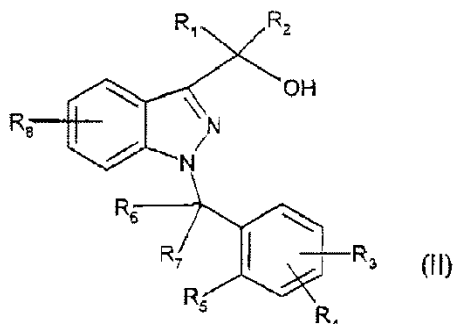
R_1 - R_8 tienen el significado de la fórmula (II) anterior,

R_{10} y R_{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o un grupo alquilo con entre 1 y 5 átomos de carbono, y

R_{12} es hidrógeno o un grupo alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono.

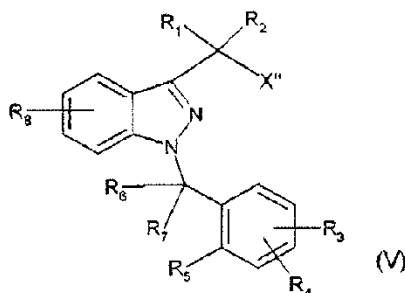
El procedimiento de preparación de los derivados de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol que se muestran en la fórmula (I), mencionada anteriormente, dispone que

a) el 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol o derivado del mismo, representado por la siguiente fórmula (II):



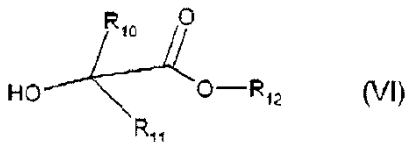
en la que R_1 - R_8 tienen el significado indicado anteriormente,

se hace reaccionar con un ácido hidrohalegenado de fórmula HX'' , donde X'' es un átomo de halógeno seleccionado dentro del grupo que comprende cloro, bromo y yodo, preferentemente cloro, con el fin de formar 1-bencil-3-halogenometil-1H-indazol, o un derivado del mismo, representado por la siguiente fórmula (V):



en la que R_1 - R_8 y X'' tienen el significado indicado anteriormente,

- b) el 1-bencil-3-halogenometil-1H-indazol, o derivado del mismo, representado por la fórmula (V) indicada anteriormente, se hace reaccionar en presencia de una base fuerte con un compuesto representado por la siguiente fórmula (VI):



en la que R_{10} , R_{11} , que pueden ser iguales o diferentes, y R_{12} tienen el significado indicado anteriormente, con el fin de formar los derivados de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol representados por la fórmula (I) anterior.

Preferentemente, el procedimiento mencionado anteriormente para la preparación de derivados de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, representados por la fórmula (I), puede comprender la formación de la sal del grupo carboxilo, representado por $-COOR_{12}$, por tratamiento con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Este tratamiento se puede llevar a cabo directamente en el ácido correspondiente cuando R_{12} es hidrógeno, o después de la reacción de hidrólisis del éster cuando R_{12} es un grupo alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono.

Ventajosamente, la etapa a) se lleva a cabo en solución acuosa o en un disolvente orgánico. El ácido hidrohalegenado de fórmula HX'' que se utiliza es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico concentrados o diluidos, preferentemente ácido clorhídrico en una concentración tal como para que se dé una razón molar entre el ácido y el compuesto de fórmula (II) comprendida entre 1 y 20, preferentemente entre 1 y 5, y aún más preferentemente de aproximadamente 3.

Ventajosamente, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, preferentemente a una temperatura comprendida entre 60°C y 90°C.

El disolvente orgánico que se utiliza preferentemente en la etapa a) se selecciona dentro del grupo que comprende tolueno, xileno, ácido acético, dioxano, éter de dibutilo, 2-metil-tetrahidrofurano.

Ventajosamente, la etapa b) se lleva a cabo en disolventes apróticos, como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, tolueno, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, acetona, isobutil metil cetona, metil etil cetona o mezclas de los mismos, preferentemente tolueno o N,N-dimetilformamida y mezclas de los mismos.

La base fuerte que se utiliza en la etapa b) se selecciona preferentemente dentro del grupo que comprende hidruro de sodio, sodio metálico, potasio metálico, butillitio, diisopropilamida de litio, amida de sodio, hidruro de potasio, preferentemente hidruro de sodio.

Ventajosamente, la etapa b) se lleva a cabo utilizando un α -hidroxiácido seleccionado dentro del grupo que comprende ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido α -hidroxiisobutírico, ácido α -hidroxibutírico, ácido 2-etil-2-hidroxibutírico, ácido 2-hidroxiisovalérico, ácido 2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, ácido 2-hidroxiisocaproico, preferentemente ácido α -hidroxiisobutírico.

Ventajosamente, la etapa b) se lleva a cabo utilizando un α -hidroxiéster seleccionado dentro del grupo que comprende glicolato de metilo, glicolato de etilo, glicolato de butilo, lactato de metilo, lactato de etilo, lactato de butilo, lactato de t-butilo, lactato de isopropilo, lactato de isobutilo, 2-hidroxiisobutirato de metilo, 2-hidroxiisobutirato de etilo, 2-hidroxivalerato de etilo, 2-hidroxibutirato de t-butilo, preferentemente 2-hidroxiisobutirato de etilo.

Preferentemente, la razón molar entre el 1-bencil-3-halometil-1H-indazol de fórmula (V) y el α -hidroxiácido o α -hidroxiéster de fórmula (VI) está comprendida entre 1 y 2, y preferentemente es aproximadamente 1,2.

En particular, la razón molar entre el α -hidroxiácido de fórmula (VI) y la base fuerte está comprendida entre 1 y 3, y preferentemente es aproximadamente 2. Análogamente, la razón molar entre el α -hidroxiéster de fórmula (VI) y la base fuerte está comprendida entre 1 y 1,5, y preferentemente es aproximadamente 1.

Ventajosamente, los grupos R_1 - R_{12} de las fórmulas (I), (II), (V), (VI) y (VII), descritos anteriormente, pueden tener el siguiente significado.

Preferentemente, R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, están representados por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con entre 1 y 3 átomos de carbono.

Preferentemente, R₃, R₄ y R₈, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de cloro y un átomo de flúor.

5 Ventajosamente, R₅ puede ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de cloro y un átomo de flúor, o bien, junto con uno de entre R₆ y R₇, puede formar un anillo con 6 átomos de carbono.

10 Preferentemente, R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o uno de entre R₆ y R₇, junto con R₅, puede formar un anillo con 6 átomos de carbono.

Preferentemente, R₁₀ y R₁₁, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o un grupo alquilo con entre 1 y 3 átomos de carbono, y R₁₂ es hidrógeno o un grupo alquilo con entre 1 y 3 átomos de carbono.

15 Los siguientes ejemplos son proporcionados para ilustrar la presente invención sin limitarla en ningún aspecto.

Parte experimental

20 Se prepararon los compuestos 3-yodo-1H-indazol y 1-bencil-3-yodo-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento descrito en Collot *et al* (Tetrahedron, 55, 6917, 1999). Se preparó el compuesto 3-bromo-1H-indazol mediante el procedimiento descrito en Coller *et al* (Aust. J. Chem. 1974, 27, 2343).

Ejemplo 1

25 Preparación de 1-bencil-3-bromoindazol

Se introdujeron 3-bromo-1H-indazol (90,4 g, 0,459 mol, 1,0 eq) y tolueno (450 ml) en un matraz de 1 litro provisto de un agitador mecánico en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió t-butoxido de potasio (t-BuOK, 54,2 g, 0,483 mol, 1,05 eq) a temperatura ambiente durante aproximadamente media hora y se añadió bromuro de bencilo (86,3 g, 0,505 mol, 1,1 eq) durante aproximadamente 1,5 horas. La mezcla se agitó a la misma temperatura hasta completarse la reacción (comprobación por TLC, aproximadamente 3 horas). A continuación, se añadieron HCl 0,1 M (45 ml) y agua (90 ml), y se separaron las fases obtenidas. La fase orgánica se lavó con agua y el disolvente se evaporó a presión reducida con el fin de obtener un residuo oleoso de color rojo. A continuación, el producto se precipitó mediante la adición de n-heptano, se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento: 65,9 g de un sólido beis (rendimiento del 50%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 5,67 (s, 2H), 7,29 (m, 6H), 7,50 (ddd, 1 H, J = 8,6 Hz, 6,9 Hz, 1,0 Hz), 7,60 (dd, 1 H, J = 8,2 Hz, 0,7 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 0,7 Hz).

40 RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 52,2, 110,4, 119,5, 121,7, 122,9, 127,4, 127,4, 127,6, 127,7, 128,6, 128,6, 129,6, 136,9, 140,5.

Ejemplo 2

45 Preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol

Se preparó una solución de cloruro de i-propilmagnesio (i-PrMgCl) en 2-metiltetrahidrofurano (Me-THF) en un matraz debidamente secado a fondo y mantenido en atmósfera de nitrógeno a partir de magnesio metálico (Mg, 10,91 g, 0,4489 mol, 1,5 eq) activado con cristales de yodo, y una solución de cloruro de isopropilo (i-PrCl, 41,0 ml, 0,4489 mol, 1,5 eq) en Me-THF anhidro (185 ml). Tras enfriar aproximadamente a -10°C, se añadió una solución de 1-bencil-3-yodo-1H-indazol (100 g, 0,2993 mol, 1,0 eq) en Me-THF anhidro (120 ml) durante 1 hora manteniendo la temperatura constante. La mezcla de reacción se siguió agitando durante una hora con el fin de completar el intercambio halógeno/magnesio, y se obtuvo una suspensión amarilla. Se hizo pasar sobre dicha suspensión formaldehído gaseoso (generado por calentamiento de una suspensión de 54 g de paraformaldehído en 150 ml de xileno a aproximadamente 115°C) durante aproximadamente dos horas a una temperatura inferior a 0°C. Cuando se completó la reacción, se añadió H₃PO₄ diluido y el exceso de paraformaldehído repolimerizado se eliminó por filtración. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con una solución diluida de NaHCO₃ y a continuación se concentró. El producto se precipitó mediante adición de n-hexano, se recogió por filtración y se secó. Rendimiento: 56,8 g de un sólido blanco (79,6%).

60 pf: 85-86°C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,79 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 5,27 (t, 1 H, J = 5,8 Hz), 5,6 (s, 2H), 7,12 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,28 (m, 5H), 7,36 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,64 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,86 (d, 1 H, J = 8,2 Hz).

65 RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 51,6, 56,6, 109,6, 120,0, 120,9, 122,2, 126,2, 127,3, 127,3, 127,4, 128,5,

128,5, 137,7, 140,3, 145,2.

Ejemplo 3

5 Preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol

Se añadió una solución 2M de i-PrMgCl en THF (69 ml, 138 mmol, 4,0 eq) a un matraz debidamente secado a fondo y mantenido en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a aproximadamente -10°C. Se añadió una solución de 1-bencil-3-bromo-1H-indazol (10 g, 34,8 mol, 1,0 eq) en THF anhidro (40 ml) durante aproximadamente una hora manteniendo la temperatura constante. La mezcla de reacción se siguió agitando por lo menos durante 6 horas, y se obtuvo una suspensión amarilla. Se hizo pasar sobre dicha suspensión formaldehído gaseoso (generado por calentamiento de una suspensión de 16,7 g de paraformaldehído en 60 ml de xileno a aproximadamente 115°C) durante aproximadamente dos horas a una temperatura inferior a 0°C. Cuando se completó la reacción, se añadió H₃PO₄ diluido y el exceso de paraformaldehído repolimerizado se eliminó por filtración. Se añadió Me-THF (60 ml) a la mezcla y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución diluida de NaHCO₃. Tras la concentración de la fase orgánica se obtuvo un residuo oleoso que contenía el producto. La posterior purificación del producto bruto por cromatografía en gel de sílice proporcionó 2,8 g de un sólido blanco (rendimiento: 34%).

pf: 85-86°C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,79 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 5,27 (t, 1 H, J = 5,8 Hz), 5,6 (s, 2H), 7,12 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,28 (m, 5H), 7,36 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,64 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,86 (d, 1 H, J = 8,2 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 51,6, 56,6, 109,6, 120,0, 120,9, 122,2, 126,2, 127,3, 127,3, 127,4, 128,5, 128,5, 137,7, 140,3, 145,2.

Ejemplo 4

30 Preparación de 1-bencil-3-clorometil-1H-indazol

Se añadieron 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol (400 g, 1,7 mol, 1 eq), tolueno (1,6 l) y HCl concentrado (422 ml, 5,1 mol, 3,0 eq) en un matraz de tres bocas provisto de un agitador mecánico y un condensador de reflujo.

La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C y se agitó hasta que se completó la reacción (comprobación por TLC, aproximadamente dos horas). Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaCl (aproximadamente 10 g), las fases se separaron y se descargó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 100 ml) y se concentró. El producto, que se precipitó mediante la adición de n-hexano (aproximadamente 500 ml), se filtró y se secó. Rendimiento: 398,2 g de un sólido blanco (91%).

pf: 89-91 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 5,14 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,27 (m, 6H), 7,43 (m, 1 H), 7,12 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,88 (d, 1 H, J = 8,2 Hz)

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 38,2, 51,8, 110,2, 120,1, 120,9, 121,7, 126,7, 127,3, 127,3, 127,5, 128,5, 128,5, 137,2, 140,4, 140,6.

Ejemplo 5

50 Preparación de ácido 2-[(1-bencil-1H-indazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico

Se introdujeron 2-hidroxiisobutirato de etilo (18,5 g, 140 mmol, 1,2 eq), tolueno (100 ml) y DMF (20 ml) en un matraz de tres bocas provisto de un agitador mecánico y un condensador de reflujo en atmósfera inerte. Se añadió en porciones una dispersión de NaH al 60% (5,6 g, 140 mmol, 1,2 eq) a la mezcla durante aproximadamente 1,5 horas. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 1-bencil-3-clorometil-1H-indazol (30 g, 117 mmol, 1 eq) en tolueno (90 ml) y DMF (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90°C y se agitó a esta temperatura hasta que se completó la reacción (comprobación por TLC, aproximadamente 10 horas). Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua acidificada y agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo oleoso obtenido se trató con NaOH 10 M (36 ml) a temperatura de reflujo durante, como mínimo, 3 horas. El producto, que se precipitó mediante la adición de HCl concentrado, se filtró y se secó. Rendimiento: 32,3 g de un sólido blanco (85%).

pf: 133-134°C.

Análisis elemental:

Calculado: C (70,35), H (6,21), N (8,64).

Medido: C (70,15), H (6,17), N (8,63).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1,44 (s, 6H), 4,76 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 7,14 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,20-7,34 (m, 5H), 7,37 (ddd, 1 H, $J = 8,3$ Hz, 7,0 Hz, 1,1 Hz), 7,66 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 12,77 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 24,48, 24,48, 51,63, 59,65, 76,93, 109,69, 120,22, 121,06, 122,62, 126,28, 127,36, 127,36, 127,44, 128,46, 128,46, 137,49, 140,31, 141,97, 175,46.

Ejemplo 6

Preparación de 1-bencil-1H-indazol-3-carbaldehído

Se preparó una solución de i-PrMgCl en THF en un matraz debidamente secado a fondo y mantenido en atmósfera de nitrógeno a partir de magnesio metálico (Mg, 164 mg, 6,75 mmol, 1,5 eq) activado con cristales de yodo, y una solución de i-PrCl (0,62 ml, 6,75 mmol, 1,5 eq) en THF anhidro (2,8 ml).

Tras enfriar aproximadamente a -10°C , se añadió a la mezcla de reacción una solución de 1-bencil-3-yodo-1H-indazol (1,5 g, 4,5 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (5 ml) durante una hora manteniendo la temperatura constante. La mezcla de reacción se siguió agitando durante una hora con el fin de completar el intercambio halógeno/magnesio, y se obtuvo una suspensión amarilla. Se añadió dimetilformamida (DMF) (1,4 ml, 18 mmol, 4 eq) con agitación a la suspensión durante una hora a una temperatura inferior a 0°C y la mezcla de reacción se siguió agitando a la misma temperatura hasta que se completó la reacción (comprobación por TLC).

Se añadieron H_3PO_4 diluido y tolueno a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 diluido. Tras concentrar la fase orgánica, el producto, que se precipitó por adición de n-hexano, se filtró y se secó. Rendimiento: 1,0 g de un sólido amarillento (94%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 5,84 (s, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,39 (ddd, 1 H, $J = 8,1$ Hz, 7,0 Hz, 1,0 Hz), 7,53 (ddd, 1 H, $J = 8,4$ Hz, 7,0 Hz, 1,2 Hz), 7,90 (dt, 1 H, $J = 8,5$ Hz, 1,0 Hz), 8,16 (dt, 1 H, $J = 8,1$ Hz, 1,2 Hz), 10,19 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 52,9, 111,0, 121,0, 121,2, 124,2, 127,5, 127,6, 127,6, 127,9, 128,6, 128,6, 136,2, 140,7, 142,4, 186,8.

Ejemplo 7

Preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol

Se introdujeron 1-bencil-1H-indazol-3-carbaldehído (2,36 g, 10 mmol, 1 eq) y tolueno (12 ml) en un matraz de 100 ml secado a fondo y equipado con un agitador magnético y sometido a atmósfera inerte de nitrógeno. A continuación se añadió lentamente a la solución una solución al 70% de dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio en tolueno (2,8 ml, 10 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (aproximadamente al cabo de 15 minutos), se añadieron HCl 2 M (10 ml), H_2O (10 ml) y tolueno (15 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron. A continuación, el producto se precipitó mediante adición de n-hexano, se filtró y se secó. Rendimiento: 1,95 g de un sólido blanco (82,0%).

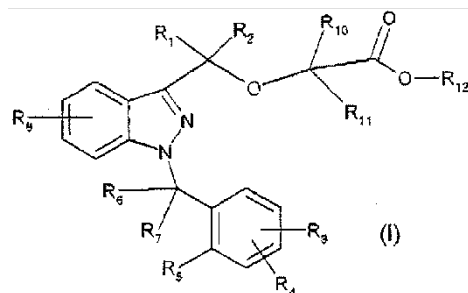
pf: $85-86^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,79 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz), 5,27 (t, 1 H, $J = 5,8$ Hz), 5,6 (s, 2H), 7,12 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,28 (m, 5H), 7,36 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,64 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,86 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz).

RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 51,6, 56,6, 109,6, 120,0, 120,9, 122,2, 126,2, 127,3, 127,3, 127,4, 128,5, 128,5, 137,7, 140,3, 145,2.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol, representado por la fórmula (I) siguiente:



en la que

R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 6 átomos de carbono,

R₃, R₄ y R₈, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, y un átomo de halógeno,

R₅ puede ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoxi que presenta de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno, o junto con uno de entre R₆ y R₇, puede formar un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono,

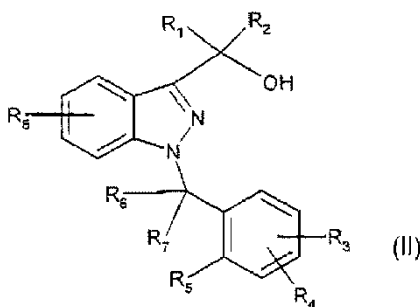
R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, o uno de entre R₆ y R₇, junto con R₅, puede formar un anillo que presenta 5 o 6 átomos de carbono,

R₁₀ y R₁₁, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, y

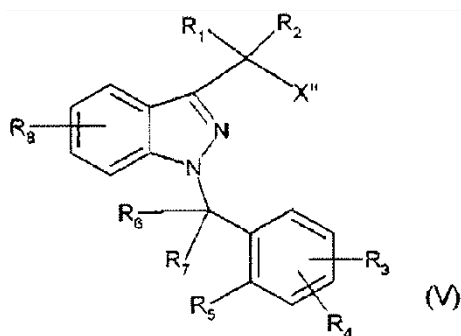
R₁₂ es hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 4 átomos de carbono,

en el que

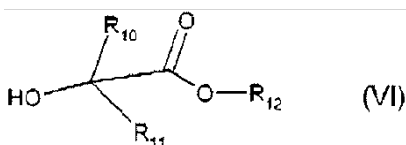
a) el 1-benzil-3-hidroximetil-1H-indazol representado por la fórmula (II) siguiente:



se hace reaccionar con un ácido hidrohalegenado de fórmula HX'', en la que X'' es un átomo de halógeno seleccionado de entre el grupo que comprende cloro, bromo y yodo, preferentemente cloro, para formar 1-bencil-3-halogenometil-1H-indazol representado por la fórmula (V) siguiente:



b) el 1-bencil-3-halogenometil-1H-indazol representado por la fórmula (V) mencionada anteriormente, se hace reaccionar en presencia de una base fuerte con un compuesto representado por la fórmula (VI) siguiente:



para formar el 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, en el que se provoca que dicho 1-bencil-3-hidroximetil-1H-indazol representado por la fórmula (I) forme sales con el grupo carboxilo --COOR_{12} mediante un tratamiento con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.
3. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1 en el que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son representados por un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono.
4. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, en el que R_3 , R_4 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de cloro y un átomo de flúor.
5. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1 en el que R_5 puede ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de cloro y un átomo de flúor, o junto con R_6 y R_7 pueden formar un anillo que presenta 6 átomos de carbono.
6. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1 en el que R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, o uno de entre R_6 y R_7 junto con R_5 pueden formar un anillo que presenta 6 átomos de carbono.