



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89261 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D231/56 A

A61K031/415 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.12.20	(73) <i>Titular(es):</i> BEECHAM GROUP, LTD. BEECHAM HOUSE G. W. ROAD BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9BD GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.12.22 GB 8729801	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.12.29	(72) <i>Inventor(es):</i> FRANCIS DAVID KING GB THOMAS WEIR RAMSAY GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/93 1993.01.20	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 1-METILINDAZOLE-3-CARBOXILICO

(57) *Resumo:*

11

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

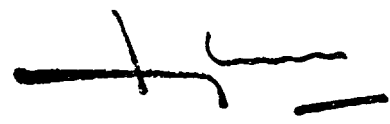
N.º 89 261

REQUERENTE: BEECHAM GROUP p.l.c., inglesa, com sede em Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9BD, Inglaterra.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 1-ME
TILINDAZOLE-3-CARBOXILICO ".

INVENTORES: Francis David King e Thomas Weir Ramsay.

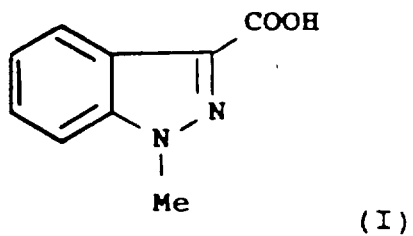
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Reino Unido, em 22 de Dezembro de 1987, sob o nº. 8729801.



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I):

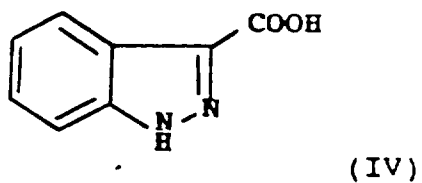


=====

BEECHAM GROUP p.l.c.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ACIDO 1-METILINDAZOLE-3-CARBO-
XILICO"

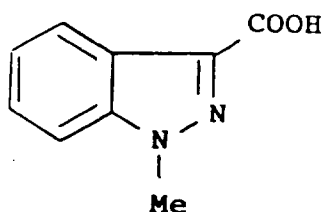
em que Me é metilo, que compreende a reacção de um agente de metilação com um composto de fórmula (IV):



num solvente polar no qual é dissolvido um alcóxido de metal alcalino.

Este invento refere-se a um processo para a preparação de um composto útil como um intermediário na preparação de compostos farmacêuticos.

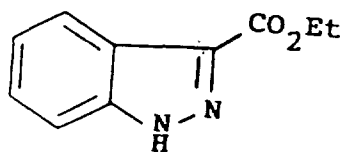
O composto ácido 1-metilindazole-3-carboxílico de fórmula (I):



(I)

é um intermediário útil na preparação de compostos como sejam os ésteres ou amidas de 1-metilindazole azabíciclo, como os revelados na EP-A-200 444 (Beecham Group p.l.c.), em particular, o composto N-(endo-9-metil-9-azabíciclo /3.3.1/non-3-il)-1-metilindazole-3-carboxamida e o seu sal hidrocloreto, designado BRL 43694A.

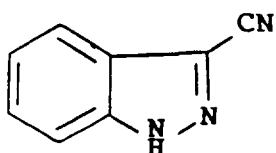
A literatura de referência para a preparação deste composto, K.V. Auwers e R. Deresser: Chem Ber. 1919 52, 1340, envolve a metilação do composto de fórmula (II):



(II)

a qual dá uma mistura grosseiramente igual de dois produtos que contém o grupo metil ou na posição 1- ou na 2-. A mistura dos produtos tem então de ser separada por métodos cromatográficos e então o necessário éster de 1-metilo é hidrolisado para dar o composto de fórmula (I). Este é um caminho claramente indesejável pois tem como resultado baixos rendimentos e envolve despesas e gasto de tempo na separação de uma mistura de produtos.

Um processo alternativo que envolve a metilação do composto de fórmula (III):



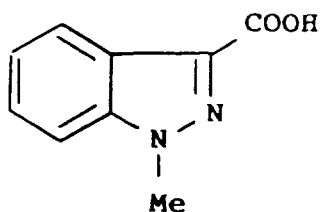
(III)

é descrito por V. Rousseau e H.G. Lindwall JACS, 1950, 72, 3047, mas este também resulta numa mistura de isómeros e na etapa subsequente de hidrólise.

Foi agora descoberto um progresso no processo, de elevado rendimento, que evita haver necessidade da separação de uma mistura de produtos.

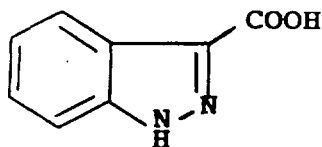
Consequentemente, o presente invento providencia um processo para a preparação de um composto de fórmula (I):

~~_____~~



(I)

que compreende a reacção de um agente de metilação com um composto de fórmula (IV):



(IV)

num solvente polar no qual é dissolvido um alcóxido de metal alcalino, numa atmosfera inerte.

Exemplos adequados de agentes de metilação incluem sulfato de dimetilo e iodometano ou outro composto de fórmula CH_3X em que X é um grupo separável, tal como mesitilato ou tosilato. Usualmente é usada cerca de um mole equivalente.

Exemplos adequados de solventes incluem alcanóis inferiores tais como etanol, n- ou iso-propanol, n-, iso-, sec- e terc-butanol; ou dimetilformamida ou dimetilsulfóxido. Preferivelmente, o solvente é iso-propanol (2-propanol).

O metal alcalino pode adequadamente ser lítio, sódio ou potássio, de preferência sódio, sendo o alcóxido usualmente formado no próprio local por reacção de metal alcalino com um solvente alcanol inferior. Usualmente, são usadas duas molas equivalentes de metal alcalino.

Por causa da reactividade dos metais alcalinos numa atmosfera que contém oxigénio, a reacção é levada a cabo numa atmosfera inerte, normalmente em azoto.

A reacção é normalmente levada a cabo sob refluxo.

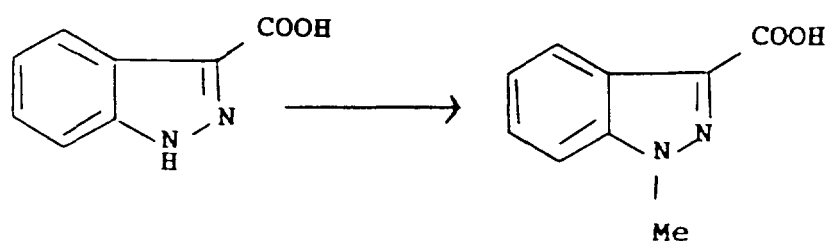
A reacção ocorre por formação inicial do dianião N^- e COO^- do composto de fórmula (IV), pelo metal alcalino. O dianião é então convertido para o composto de fórmula (I), pelo agente de metilação.

De preferência, a reacção inicial para formar o dianião é levada a prosseguir durante 1-2 horas, normalmente cerca de 1 1/2 hora, quando é usado o sódio, e o subsequente tempo de reacção com o agente de metilação dependerá da sua reactividade, mas usualmente são adequadas cerca de 3 horas quando se usa sulfato de dimetilo ou iodometano.

O processo atrás descrito é adequado para produção em larga escala do composto de fórmula (I).

O exemplo seguinte ilustra o invento.

Exemplo: Preparação de ácido 1-metilindazole-3-carboxílico

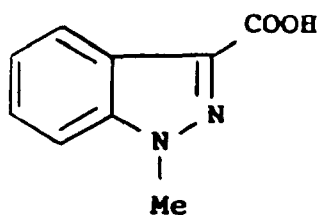


E adicionado sódio metálico (0,2 mol) em bocados a 2-propanol (100 ml) em refluxo sob uma atmosfera de azoto. Quando todo o sódio estiver dissolvido, junta-se ácido indazole-3-carboxílico à solução agitada e o refluxo é mantido durante mais 1 1/2 hora. E então adicionada durante 1 hora uma solução de sulfato de dimetilo ou iodometano (0,1 mol) em 2-propanol (20 ml) e o refluxo é continuado durante mais 3 horas. A suspensão é levada a arrefecer durante a noite. Adiciona-se então água e o 2-propanol é removido sob pressão reduzida. A solução resultante é lavada com acetato de etilo. Adiciona-se à solução aquosa éter dietílico ou 4-metil-2-pentanona e a mistura é vigorosamente agitada enquanto é adicionado um ligeiro excesso de ácido clorídrico. O produto sólido é recolhido por filtração, lavado com água e seco. (Rendimento: 85-90%).

~~Handwritten scribbles~~

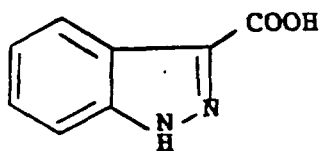
REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I):



(I)

em que Me é metilo, caracterizado por compreender a reacção de um agente de metilação com um composto de fórmula (IV)



(IV)

num solvente polar no qual é dissolvido um alcóxido de metal alcalino.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente de metilação ser sulfato de dimetilo ou iodometano.

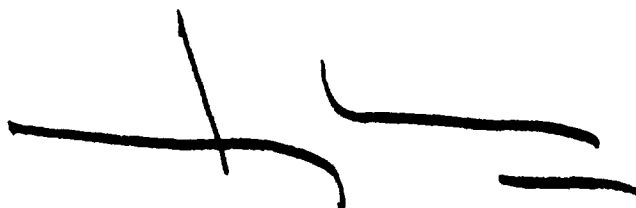
3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente polar ser um álcool inferior.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente ser 2-propanol.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado por o alcóxido de metal alcalino ser formado in situ por reacção do metal alcalino com o solvente álcool inferior.

6ª. - Processo de acordo com reivindicação 5, caracterizado por o metal alcalino ser sódio.

Lisboa, 20 de Dezembro de 1988



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CONDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA