

MEMÓRIA DESCRITIVA  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº  
95.260

NOBRE:  
HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norteamericana, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América.

EPIGRAFE:  
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-(1-SUBSTITUÍDOS-4-PIPERAZINIL)-1H-INDAZOIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES:  
Dr. Joseph Thomas Strupczewski, Dr. Kenneth J. Bordeau, residentes nos E.U.A..

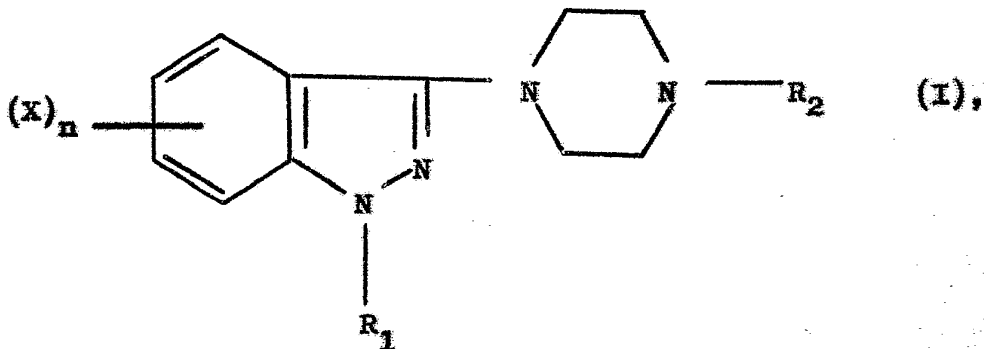
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 11 de Setembro de 1989, sob o número de série 405,161.

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Dr. Joseph Thomas Strupczewski e Dr. Kenneth J. Bordeau, residentes nos E.U.A.), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-(1-SUBSTITUÍDOS-4-PIPERAZINIL)-1H-INDAZOIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

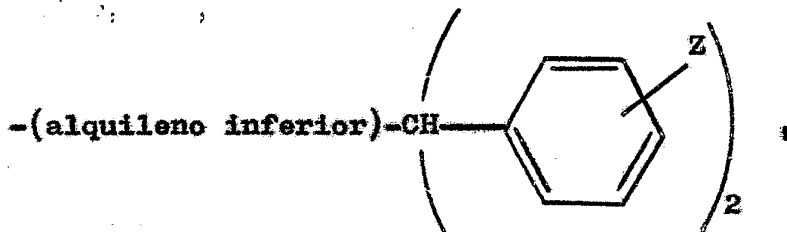
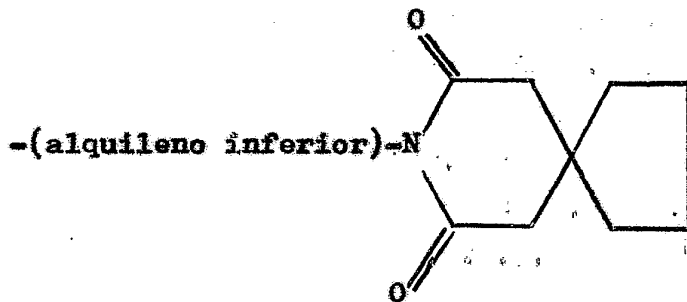
Descrição

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula

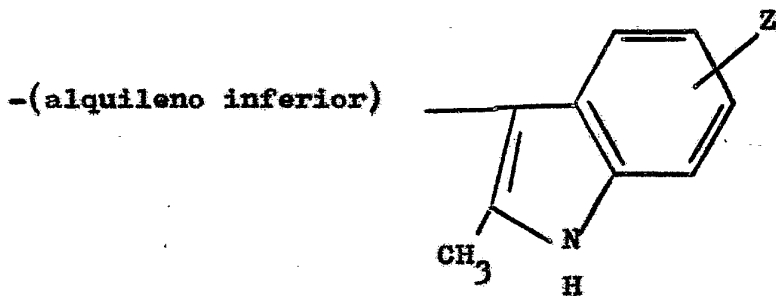


em que  $R_1$  representa hidrogênio, alquilo inferior, aril-alquilo

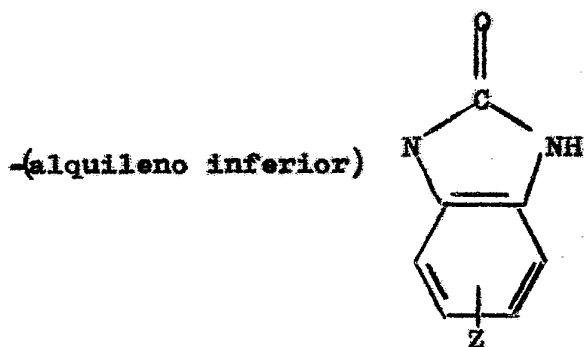
inferior, acilo, ciclo-alquilo-alquilenos inferior e fenil-sulfo-  
nilo; e R<sub>2</sub> representa hidrogênio, alquilo inferior da fórmula-  
-(alquilenos inferior)-OH, aril-alquilo-inferior, acilo, ciclo-al-  
quilo-alquilenos inferior,



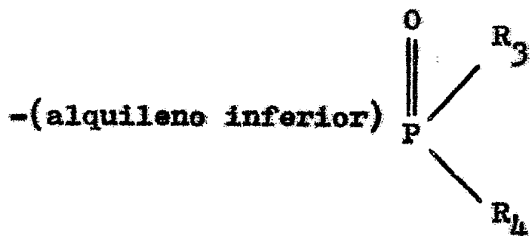
em que Z é seleccionado entre hidrogênio, halogéneo, alcoxi in-  
ferior, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> e NH<sub>2</sub>;



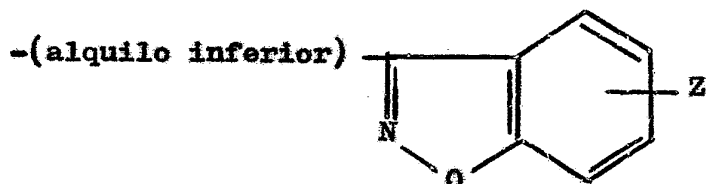
em que Z possui as significações definidas antes;



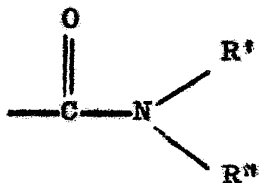
em que Z possui as significações definidas antes;



em que  $\text{R}_3$  e  $\text{R}_4$  representam independentemente hidrogénio e alquilo inferior;



em que Z possui as significações definidas antes;

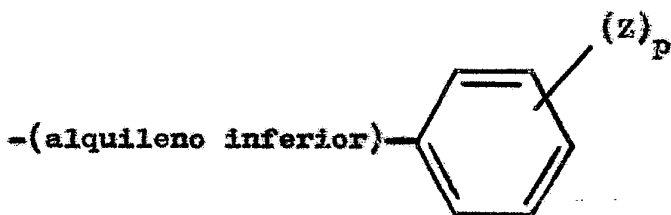


em que  $\text{R}'$  e  $\text{R}''$  representam independentemente hidrogénio e alquilo inferior; X representa hidrogénio, alquilo inferior, hidroxilo, halogénico, alcoxí inferior,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , e amino; n representa um inteiro compreendido entre 1 e 4 com a condição adicional de  $\text{R}_2$  não representar alquilo inferior quando  $\text{R}_1$  representar hidrogénio ou acilo e X representar cloro.

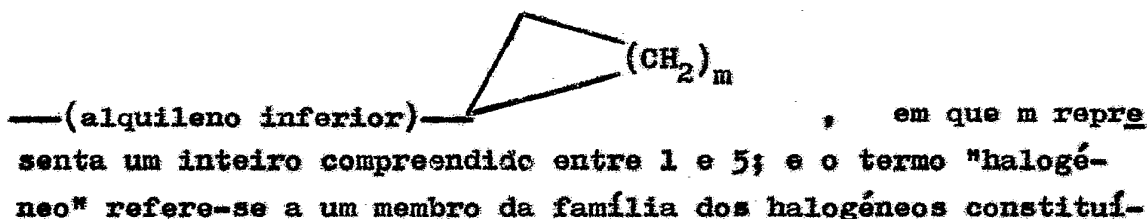
De acordo com o aspecto da presente invenção considera-se preferenciais os compostos de fórmula I em que  $\text{R}_1$  é seleccionado entre hidrogénio, alquilo e beizóilo; e  $\text{R}_2$  é seleccionado entre alquilo



em que Z possui as significações adiante referidas, ligado através de um grupo alquilenos inferior que possui a sua valência livre ligada a átomo de carbono do grupo alquilenos inferior, e possuindo a fórmula

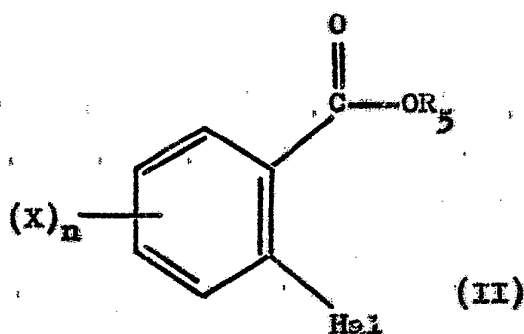


em que Z representa hidrogênio, halogênio, alquilo inferior, alcoxí inferior,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , e  $NH_2$  e P representa um inteiro compreendido entre 1 e 4; o termo "alquilenos" refere-se a um radical bivalente do grupo alquilo inferior ramificado ou linear derivado por possuir as suas ligações de valência associadas aos correspondentes átomos de carbono terminais, por exemplo, etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), isopropileno ( $CH_3CH_2-CH_2-$ ), etc; o termo "alkoxi" refere-se a um substituinte monovalente constituído por um grupo alquilo ligado através de um átomo de oxigênio do éter, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, etc; o termo "acilo" refere-se a um substituinte possuindo as fórmulas

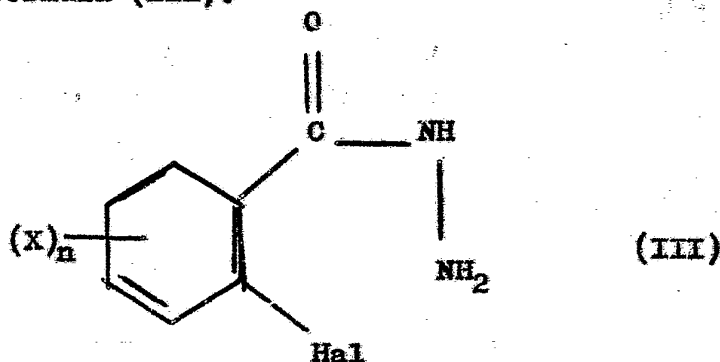


da por fluor, cloro, bromo e iodo. Os compostos da presente invenção são preparados conforme a seguir descrito. Os substituintes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X e Z e os inteiros m, n e p possuem as significações definidas antes salvo quando especificado de outro modo.

Selecciona-se um éster arílico substituído de fórmula II.

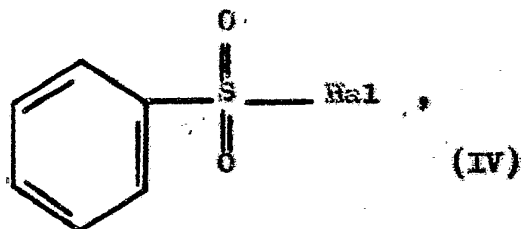


em que  $R_5$  representa alquilo inferior e Hal representa um átomo de halogéneo seleccionado entre  $Cl$ , Br e I. Faz-se reagir o éster de fórmula II com hidrazina,  $H_2NNH_2$ , sob condições normalizadas para a formação de hidrazida. Tipicamente efectua-se a reacção num solvente não reactivo, por exemplo, o etanol, o metanol, o tolueno, etc., a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente durante um período variável entre 4 e 16 horas, para proporcionar uma hidrazida de fórmula (III).

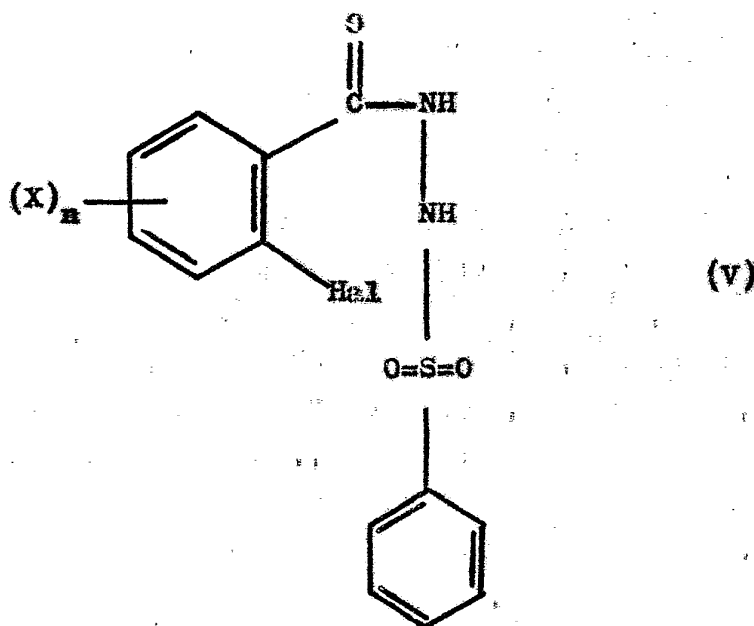


Faz-se reagir um composto de fórmula III com um

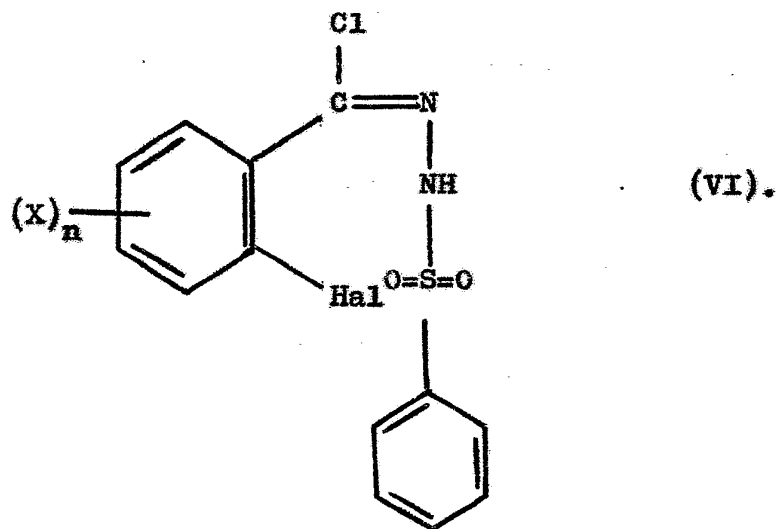
halogeneto de fenil-sulfonilo.



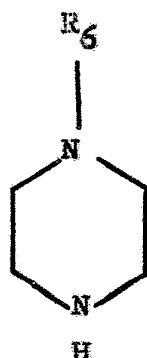
em que Hal representa um átomo de halogéneo seleccionado entre  $C_1$  e Br para proporcionar um composto de fórmula (V)



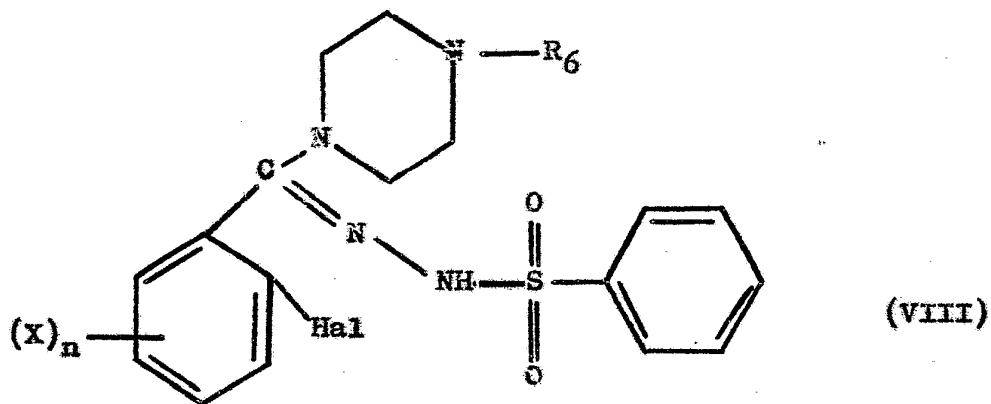
Tipicamente efectua-se esta reacção num solvente alcalino, como por exemplo, a piridina, e colidina, etc., a uma temperatura compreendida entre  $0^{\circ}$  e  $30^{\circ}$  C durante um período de tempo variável entre 2 e 16 horas. Por sua vez faz-se reagir um composto de fórmula V com cloreto de tiosilio a uma temperatura compreendida entre  $50^{\circ}$  e  $79^{\circ}$  C (temperatura de refluxo) durante um período de tempo compreendido entre 2 e 16 horas para proporcionar um composto de fórmula (VI).



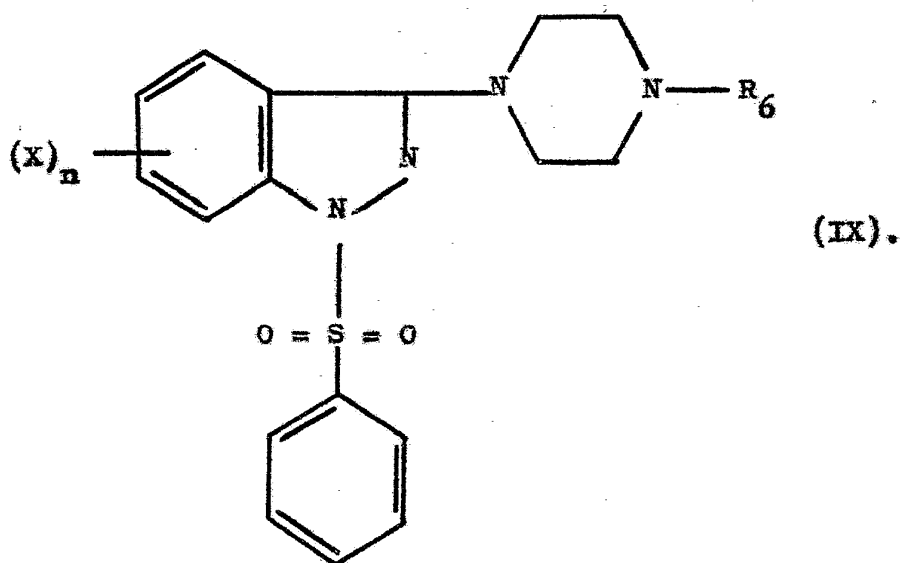
Faz-se reagir um composto de fórmula VI com um composto VII,



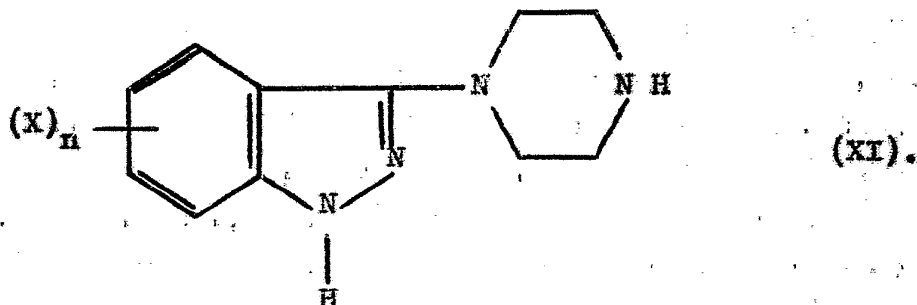
em que  $R_6$  representa alquilo inferior, sob condições de reacção nucleofílicas convencionais, utilizando por exemplo um solvente inerte tal como o tetra-hidrofurano (THF), o tolueno, o éter dietílico, etc., a uma temperatura compreendida entre  $5^\circ$  e  $50^\circ$  C durante um período de tempo variável entre 1 e 16 horas, para proporcionar um composto de fórmula



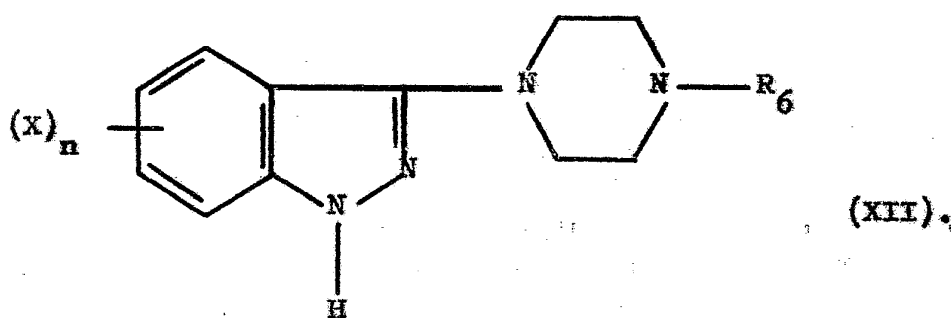
Também se pode fazer reagir um composto de fórmula VI puro, isto é, sem um solvente, com um excesso de composto de fórmula VII para proporcionar um composto de fórmula VIII. Depois faz-se reagir um composto de fórmula VIII com um agente de condensação tal como o cobre, o cobre-bronze, o óxido cuproso, etc., num solvente tal como a dimetil-formamida, a dimetil-acetamida, a tetrametil-ureia, etc., a uma temperatura compreendida entre 120° e 177° C durante um período de tempo variável entre 1 e 16 horas para proporcionar um composto de fenil-sulfonil-indazol substituído por piperazina, de fórmula.





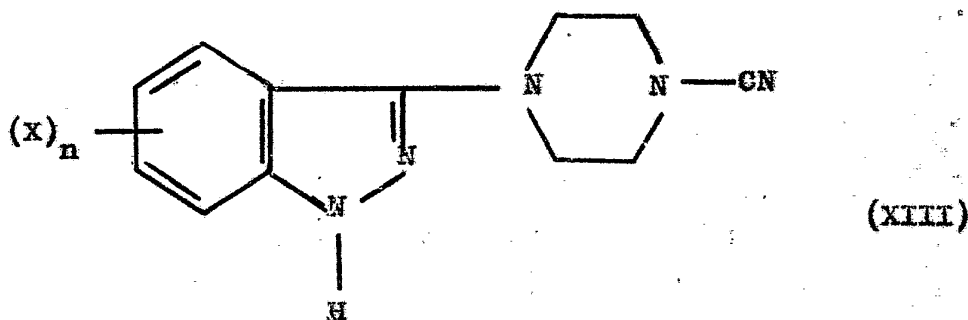


É possível preparar um composto de fórmula XI por um processo alternativo fazendo reagir primeiro um composto de fórmula XI com uma base forte tal como um alcoolato metálico, por exemplo, o metóxido de sódio, o etóxido de sódio, o butóxido de sódio, etc., ou com KOH em tetra-hidrofurano para proporcionar um composto de fórmula XII da presente invenção (composto de fórmula I em que o radical  $R_1$  representa o átomo de hidrogênio e o radical  $R_2$  representa um grupo alquilo inferior)



No caso de se utilizar um alcoolato metálico, a reacção efectua-se tipicamente num solvente polar tal como por exemplo  $CH_3OH$ ,  $C_2H_5OH$ , etc., a uma temperatura variável entre a temperatura ambiente e  $50^\circ C$  durante um período de tempo compreendido entre 1 e 16 horas. Em alternativa é possível preparar um composto de fórmula XII fazendo a redução de um composto de fórmula (IX) com  $LiAlH_4$ , sob as condições anteriormente descritas. Por sua vez faz-se reagir um composto de fórmula XII com um reagente de cianação, conforme anteriormente descrito, para propor-

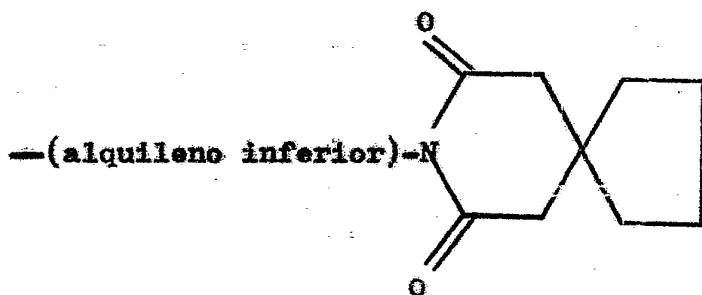
cionar um composto de piperazina-indazol substituído pelo grupo ciano de fórmula

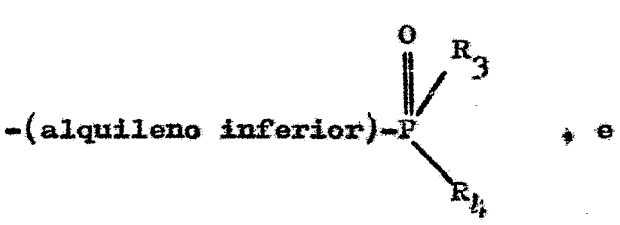
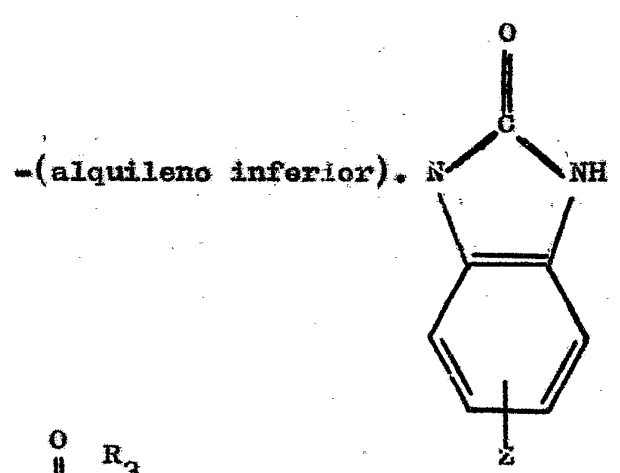
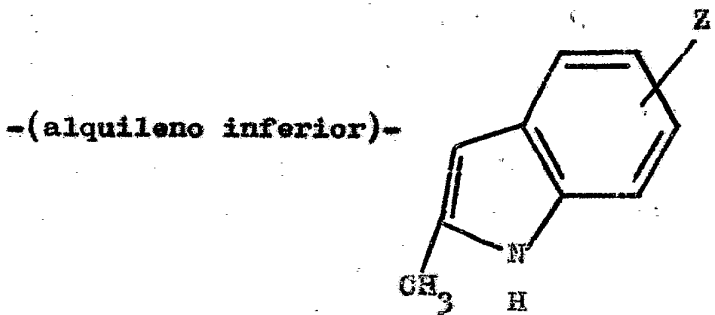
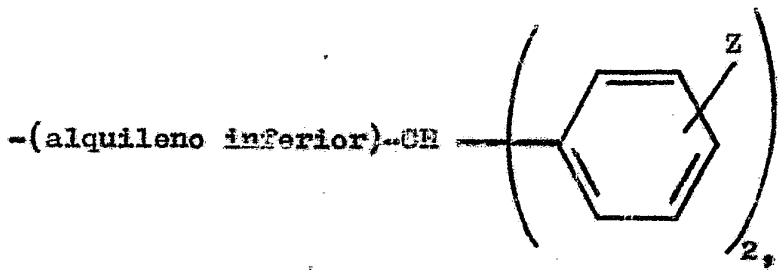
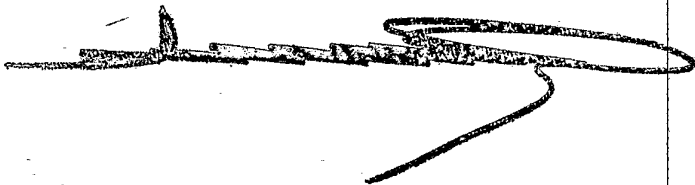


o qual por sua vez é reduzido com um hidreto metálico, conforme anteriormente descrito, para proporcionar um composto de fórmula XI de acordo com a presente invenção.

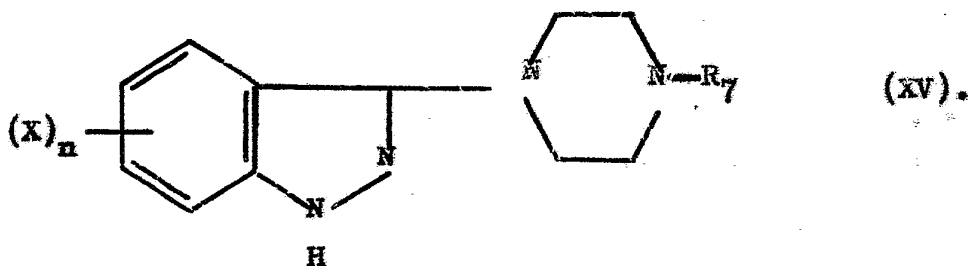
De acordo com o aspecto alternativo, faz-se reagir um composto de fórmula XIII com uma solução aquosa de um ácido mineral, por exemplo,  $H_2SO_4$ , HCL, etc., a uma temperatura compreendida entre  $50^\circ$  e  $120^\circ$  C, durante um período de tempo variável entre 2 e 16 horas, para proporcionar um composto de fórmula XI de acordo com a presente invenção.

Os compostos de fórmula XI de acordo com a presente invenção ainda podem reagir, sob condições de reação nucleofílicas convencionais, com um composto de fórmula  $R_7Y$ ,  $[(XIV)]$ , em que o radical  $R_7$  representa um grupo alquilo inferior, aril-alquilo inferior, ciclo-alquil-alquilenos inferior,

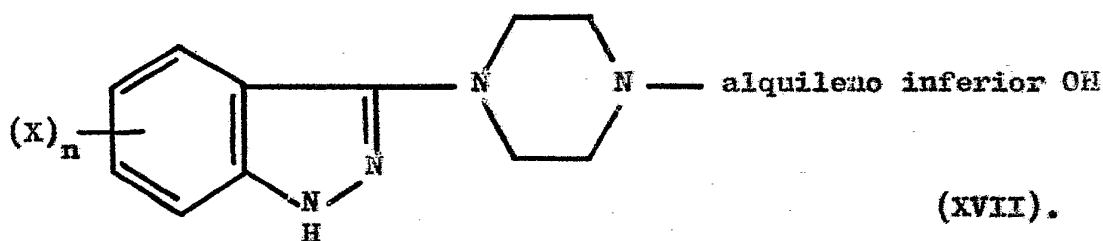




e o símbolo Y representa um átomo de halogéneo seleccionado entre cloro e bromo, para proporcionar um composto de fórmula XV,

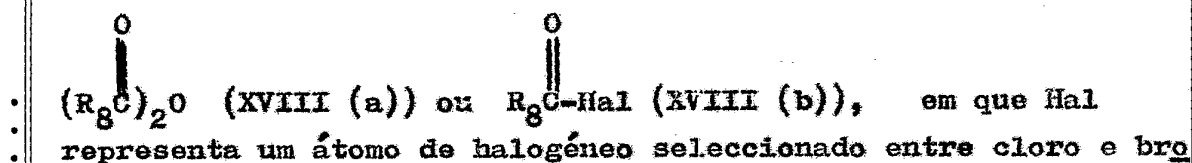


Faz-se reagir um composto de fórmula XI com um composto de fórmula  $R_8\text{Hal}$  (XVI), em que o radical  $R_8$  representa HO-alquileo inferior e Hal representa um átomo de halogéneo seleccionado entre cloro e bromo, para proporcionar um composto de fórmula XVII

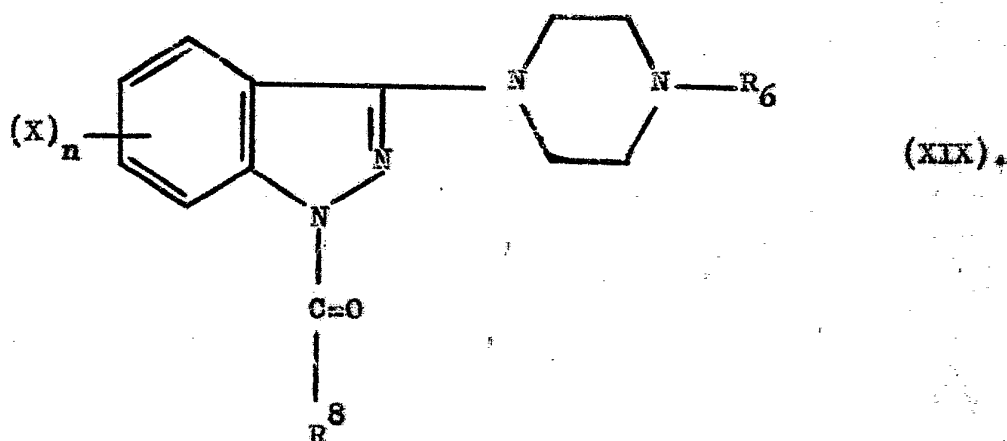


Tipicamente efectua-se a reacção num solvente inerte, por exemplo, em dimetil-formamida (DMF),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , etc., a uma temperatura compreendida entre  $50^\circ\text{C}$  e  $100^\circ\text{C}$  durante um período de tempo variável entre 4 e 16 horas.

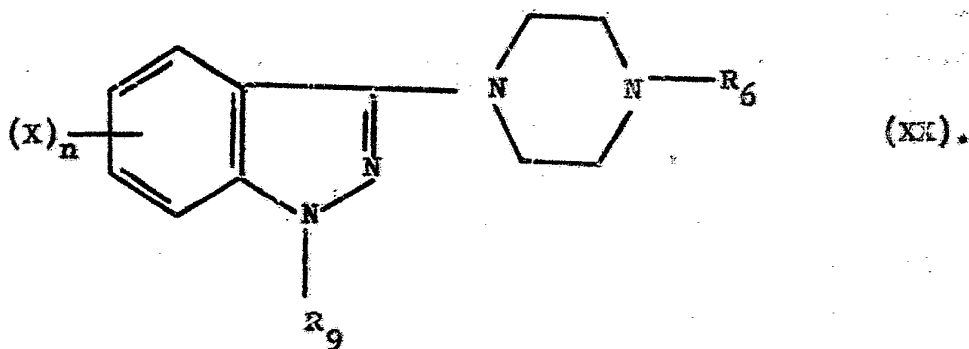
Faz-se reagir um composto de fórmula XII com um composto de fórmula



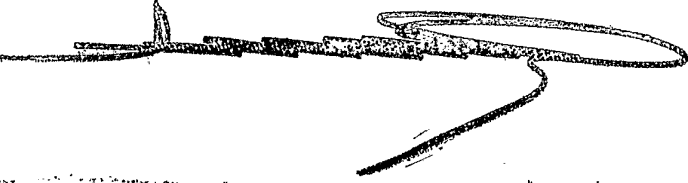
mo, e  $R_8$  é seleccionado entre grupos alquilo ou arilo inferior, sob condições de acilação convencionais, por exemplo, num solvente inerte tal como  $CHCl_3$ , tolueno, etc., em presença de uma base inerte, por exemplo,  $K_2CO_3$ , etc., a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ$  e a temperatura de refluxo do solvente, para proporcionar um composto de fórmula



Faz-se reagir um composto de fórmula XII com um composto de fórmula  $R_9Hal$ , em que o radical  $R_9$  é seleccionado entre grupos alquilo inferior, aril-alquilo inferior, e ciclo-alquilo inferior, e Hal representa um átomo de halogéneo seleccionado entre cloro e bromo, para proporcionar um composto de fórmula XX



Tipicamente efectua-se a reacção num solvente aprótico, por exemplo DMF, dimetil-acetamida, etc., em presença



de uma base tal como NaH, KH, etc., a uma temperatura compreendida entre 25° e 50° C durante um período de tempo variável entre 2 e 16 horas.

Os compostos da presente invenção englobam:

3-(4-ciclo-propil-metil-1-piperazinil)-1H-indazol;  
3-[4-(2-propenil)-1-piperazinil]-1H-indazol;  
3-(4-acetil-1-piperazinil)-6-fluoro-1H-indazol;  
3-(4-fenil-metil-1-piperazinil)-1H-indazol;  
3-(4-butil-1-piperazinil)-6-fluoro-1H-indazol;  
5-bromo-3-(1-piperazinil)-1H-indazol;  
3-[4-[2-(diethyl-amino)etil]-1-piperazinil]-1H-indazol;  
3-[4-[2-(dimetil-amino)etil]-1-piperazinil]-6-fluoro-1H-indazol;  
3-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitro-1H-indazol;  
3-(4-metil-1-piperazinil)-5-trifluoro-metil-1H-indazol;  
5-amino-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol;  
3-(4-benzoil-1-piperazinil)-1H-indazol;  
3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-metil-1H-indazol;  
5-hidroxi-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol;  
N-metil-4-(1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carboxamida;  
5,6-dimetoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol;  
5-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol;

Os compostos da presente invenção são úteis como agentes analgésicos devido à sua capacidade para aliviar a dor nos mamíferos. A actividade dos compostos é demonstrada pelo teste do equilíbrio induzido nos murganhos utilizando o composto 2-fenil-1,4-benzoquinona, o qual constitui um teste normalizado para a verificação da analgesia [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95.729 (1957)]. A actividade analgésica de alguns dos compostos da presente invenção, expressa em termos do valor DE<sub>50</sub> para a inibição do equilíbrio, encontra-se representada no quadro I.

----- QUADRO I -----

| Composto<br><u>[ DE50 ]</u>   | Dose (subcutânea)<br><u>(mg/kg de peso corporal)</u> |
|---|--|
| 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol  | 0.04   |
| 1-etil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol   | 0.5  |
| hemifumarato de 8-[4-[1-(1H-indazol-3-il)-4-piperazinil]-butil]-8-azaspiro-4,5-decano-7,9-diona | 0.07   |
| 1-ciclo-propil-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol                                       | 1.5  |
| cloridrato de 3-[4-[4,4-bis(4-fluorofenil)-butil]-1-piperazinil]-1H-indazol                     | 3.6  |
| 3-(1-piperazinil)-1H-indazol  | 0.9  |
| 1-benzoil-6-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol   | 4.3  |
| dicloridrato de 3-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-1H-indazol                                 | 2.0  |
| 1-acetil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol   | 2.1  |
| 5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol  | 6.8  |
| propoxifeno (padrão)  | 3.9  |

O alívio analgésico da dor é conseguido quando se faz a administração dos compostos da presente invenção a um paciente que necessite desse tratamento, aplicando-lhe uma dose eficaz por via oral/parenteral ou intravenosa, variável entre 0,1 e 25 mg/kg de peso corporal diariamente. Considera-se preferencial uma dose eficaz compreendida entre 1 e 10 mg/kg de peso corporal, diariamente. Considera-se particularmente preferen-

cial a dose eficaz de 2 mg/kg de peso corporal, diariamente. Contudo, deve subentender-se que para qualquer paciente particular, os regimes de dosagem específicos deverão ser ajustados de acordo com as necessidades individuais.

Os compostos da presente invenção também são úteis como agentes antipsicóticos.

Determina-se a actividade antipsicótica recorrendo ao ensaio de escalonamento dos murganhos utilizando métodos idênticos aos descritos por P. Protais, et al., Psychopharmacol., 50,1 (1976) e B. Costall, Eur.J. Pharmacol., 50, 39 (1978).

Os murganhos macho da estirpe CK-1 (23-27 gramas) são alojados e agrupados sob condições normalizadas laboratoriais. Cada murganho é colocado individualmente numa gaiola de varetas metálicas (10 cm x 10 cm x 25 cm) e durante uma hora é-lhes permitido fazer a adaptação e a exploração ao novo ambiente. Depois injecta-se-lhes apomorfina subcutaneamente na dose de 1,5 mg/kg, a qual é suficiente para provocar acções de escalonamento em todos os pacientes durante 30 minutos. Os compostos cuja actividade antipsicótica se pretende verificar são injectados intra-peritonealmente 30 minutos antes do estímulo com apomorfina numa dose de despiste de 10 mg/kg.

Para se avaliar o escalonamento efectua-se 3 leituras decorridos 10, 20 e 30 minutos após a administração de apomorfina de acordo com a escala seguinte:

| Comportamento de escalamento dos murganhos com:  | Graduação |
|--|-----------|
| 4 patas no chão (ausência de escalamento)        | 0         |
| 2 patas na parede (apoiadas nas patas traseiras) | 1         |
| 4 patas na parede (escalamento completo)         | 2         |

Os murganhos que inequivocamente escalavam as paredes antes da injeção de apomorfina são rejeitados.

Ao verificar-se o efeito total de escalamento provocado pela apomorfina, os animais ficam suspensos das paredes da gaiola permanecendo praticamente imóveis durante longos períodos de tempo. Por contraste, a escalada das paredes devida a sim

ples estímulos motores dura normalmente apenas alguns segundos.

A classificação relativa é escalada e somada para cada animal (valor máximo; 6 por murganho para 3 leituras) e atribui-se o valor de 100% à classificação total correspondente ao grupo de controlo (veículo injectado intraperitonealmente-apomorfina injectada subcutaneamente). Os valores DE<sub>50</sub> com um intervalo de confiança de 95%, calculados por análise de regressão linear para alguns dos compostos da presente invenção, encontram-se representados no QUADRO II.


----- QUADRO II -----

| Composto  | Actividade antipsicótica<br>(ensaio de escalamento do<br>murganho)<br>DE <sub>50</sub> mg/kg ip |
|---|---|
| hemifumarato de 8-[4-[1-(1H-indazol-3-il)-4-piperazinil]butil-8-azaspiro[4,5]decano-7,9-diona     | 0.6   |
| cloridrato de 3-[4-[4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil]-1H-indazol                         | 0.87  |
| fumarato de 8-[4-[1-(1-metil-1H-indazol-3-il)-4-piperazinil]butil-8-azaspiro[4,5]decano-7,9-diona | 7.3   |
| 6-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol   | 4.7   |
| hemifumarato de 3-[4-[3-(2-metil-indol-3-il)-propil]-1-piperazinil]-1H-indazol                    | 0.4   |
| cloridrato de 6-fluoro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol   | 6.4   |

|  |      |
|--|------|
| hemifumarato de 6-fluoro-3-[4-[3-(1,3-<br>-di-hidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il)pro<br>pil]-1-piperazinil]-1H-indazol | 0.43 |
| haloperidol (padrão)   | 0.11 |
| sulpirida (padrão)   | 14.5 |

A resposta antipsicótica é conseguida quando os compostos da presente invenção são administrados a um paciente que necessite desse tratamento, segundo uma dose eficaz oral, parenteral ou intravenosa compreendida entre 0,1 e 50 mg/kg de peso corporal diariamente. Considera-se preferencial uma dose eficaz compreendida no intervalo entre 0,1 e 5 mg/kg de peso corporal diariamente. Considera-se particularmente preferencial a dose eficaz de 1 mg/kg de peso corporal diariamente. Contudo, deve subentender-se que para qualquer paciente particular, os regimes de dosagem específicos deverão ser ajustados em conformidade com as necessidades individuais e com a opinião profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração dos compostos da presente invenção. Deve subentender-se também que as dosagens agora especificadas são apenas exemplificativas e não se pretende com elas limitar de qualquer modo o âmbito ou a prática da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Podem ser encerrados em cápsulas de gelatina ou comprimidos em pastilhas. Para efeitos de administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e utilizados na forma de pastilhas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e semelhantes. Essas preparações deverão conter pelo menos 4% de 3-(1-substituído-4-piperazinil)-1H-indazóis da presente invenção, e o ingrediente activo, mas esse valor pode variar consoante a forma particular e convenientemente pode estar compreendido entre 4% e 70% em peso da unidade. A quantidade de composto presente nessas composições é tal que se obtenha uma dosagem adequada. As composições preferenciais e as preparações de acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma for-



ma unitária de dosagem contenha entre 5,0-300 miligramas de 3-(1-substituído-4-piperazinil)-1H-indazois da presente invenção.

As pastilhas, as pílulas, as cápsulas, os comprimidos e preparações semelhantes podem conter também os seguintes adjuvantes: o ligante tal como a celulose microcristalina, goma de alcantira ou gelatina; um excipiente tal como o amido ou a lactose, um agente desintegrador tal como o ácido algínico, o amido de milho e semelhantes; um agente lubrificante tal como o estearato de magnésio, um deslizante tal como o dióxido de silício coloidal; e pode adicionar-se um agente edulcorante tal como a sacarose ou a sacarina ou um agente aromatizante tal como a hortelã-pimenta, o salicilato de metilo ou o aroma de laranja. No caso de uma forma unitária de dosagem ser uma cápsula, esta pode conter para além dos materiais do tipo anterior, um veículo líquido tal como um óleo gordo. As outras formas unitárias de dosagem podem conter materiais diversos que modifiquem o aspecto físico da unidade de dosagem, por exemplo, sob a forma de revestimentos. Deste modo, as pastilhas ou as pílulas podem ser revestidas com açúcar, goma-laca, ou com outros agentes de revestimento entéricos. O xarope pode conter para além dos compostos da presente invenção, sacarose como agente edulcorante e diversos conservantes, tintas, corantes e aromas. Os materiais utilizados para a preparação das diversas composições deverão ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para efeitos de administração terapêutica parenteral, os compostos da presente invenção podem ser incorporados numa solução ou numa suspensão. Essas preparações deverão conter pelo menos 0,1% dos 3-(1-substituído-4-piperazinil)-1H-indazois da presente invenção, mas essa quantidade pode variar entre 0,1 e 50% do seu peso. A quantidade de composto da presente invenção nessas composições é tal que proporcione dosagens adequadas. As composições e preparações preferenciais de acordo com a presente invenção são preparadas de tal modo que uma unidade de dosagem parenteral contém 5,0 e 100 miligramas dos 3-(1-substituído-4-piperazinil)-1H-indazois da presente invenção.

As soluções ou suspensões podem incorporar também os adjuvantes: um diluente esterilizado tal como a água para in-



jecções, uma solução salina, óleos estáveis, polietileno-glicol, glicerina, propileno-glicol, ou outros solventes sintéticos, agentes anti-bacterianos tais como o álcool benzílico ou o metil-parabeno; anti-oxidantes tais como o ácido ascórbico ou o bissulfito de sódio; agentes queliferos tais como o diamina-tetra-acetato de etileno, tampões ácidos tais como os acetatos, os citratos ou os fosfatos e também agentes para ajustar a tonicidade tais como o cloreto de sódio ou a dextrose. A preparação parenteral pode ser encerrada em ampolas, em seringas descartáveis ou em frascos de doses múltiplas feitos de vidro ou de plástico.

Os exemplos que se seguem têm apenas fins ilustrativos e não pretendem limitar o âmbito da presente invenção. Todas as temperaturas são dadas em graus célsius salvo quando especificado de outro modo.

**Exemplo 1**  
-----

**a. 2-bromo-benzoato de fenil-sulfonil-hidrazida**  
-----

A uma solução de 2-bromo-benzoato de hidrazida (132 gr) em piridina (1,2 l), arrefecida para uma temperatura próximo de 10° C em banho de gelo, adicionou-se cloreto de benzeno-sulfonilo (78,3 ml). Depois de se ter completado a adição agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 4 horas e depois verteu-se em gelo/HCL para precipitar um sólido (135 gr). Esse sólido recristalizou-se a partir de isopropanol proporcionando 125 gr de 2-bromo-benzoato de 2-fenil-sulfonil-hidrazida, pf. 154-156° C.

**b. α-cloro-2-bromo-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona**  
-----

Durante 2 horas agitou-se e manteve-se ao refluxo uma mistura de 2-bromo-benzoato de 2-fenil-sulfonil-hidrazida (125 g; 0,35 mol) do exemplo 1a) e de cloreto de tionilo (265 ml). Deixou-se arrefecer a solução e depois verteu-se em hexano. Recolheu-se o sólido resultante para proporcionar 124 g de α-cloro-2-bromo-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona, p.f. 120-122° C.

~~CONFIDENTIAL~~

c. 1-[ (fenil-sulfonil)hidrazona ] (2-bromo-fenil)-metil]-4-metil-piperazina

---

A uma solução agitada de  $\alpha$ -cloro-2-bromo-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona (271,1 g; 0,72 mol) do exemplo 1b) em tetra-hidrofurano (THF) [ 21 ], adicionou-se gota a gota e sob uma atmosfera de azoto uma quantidade de N-metil-piperazina (159,7 g; 11,6 mol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas e depois deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção em banho de gelo e depois filtrou-se para se remover o cloridrato de piperazina. Concentrou-se o filtrado tendo-se obtido uma goma. Triturou-se essa goma com  $\text{CH}_3\text{CN}$  quente, arrefeceu-se a mistura em banho de gelo e depois de fria filtrou-se, a seguir concentrou-se o filtrado para proporcionar 392,9 g de 1-[ (fenil-sulfonil)hidrazona ] (2-bromo-fenil)-metil]-4-metil-piperazina.

d. 3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-sulfonil-1H-indazol

---

Durante 1 a 5 horas agitou-se e manteve-se ao refluxo uma mistura de 1-[ (fenil-sulfonil) hidrazona ] (2-bromo-fenil) metil]-4-metil-piperazina (31,0 g; 0,08 mol), do exemplo 1 c) de cobre-bronze (3,1 g) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11,5 g) e de dimetil-formamida (DMF) [ 500 ml ]. Verteu-se a mistura de reacção em água e agitou-se a suspensão aquosa vigorosamente com acetato de etilo. Filtrou-se a mistura bifásica através de "celite" e depois procedeu-se à separação das camadas. Extraiu-se a porção aquosa utilizando outra porção de acetato de etilo e lavou-se com água os extractos combinados e depois secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ). A concentração do extracto proporcionou um sólido que ao ser triturado com éter proporcionou 19,7 g de sólido. Esse sólido recristalizou a partir de isopropanol para proporcionar 17,7 g (60%) de produto, p.f. 156-161° C. Efectuando outra recristalização a partir de isopropanol (com tratamento de carvão) obteve-se uma amostra analítica a qual proporcionou cristais incolores do indazol seguinte:

3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-sulfonil-1H-indazol, p.f.

160-161° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{18}H_{20}N_4O_2S$ : 60,66%C 5,66%H 15,72%N

Encontrado: 60,45%C 5,62%H 15,61%N

e. 4-[1-(fenil-sulfonil)-1H-indazol-3-il]-1-piperazina-carbonitrilo

-----

A uma mistura agitada de 3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-sulfonil-1H-indazol (237 g; 0,67 mol) do exemplo 1 d de  $K_2CO_3$  (102 g; 0,74 mol) e de dimetil-sulfóxido (DMSO) [2000 ml], sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se brometo de cianogénico (72 g; 0,68 mol) dissolvido em DMSO (525 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 5,5 horas e depois verteu-se em água (7 l). A partir da solução precipitou-se um sólido o qual foi recolhido por filtração e depois lavou-se muito bem com água tendo-se obtido 168 g (68%) de produto. Uma amostra de 5,2 g recristalizou duas vezes a partir de etanol/água tendo proporcionado 4,0 g de 4-[1-(fenil-sulfonil)-1H-indazol-3-il]-1-piperazina-carbonitrilo, p.f. 178-180° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{18}H_{17}N_5O_2S$ : 58,84%C 4,66%H 19,06%N

Encontrado: 59,01%C 4,63%H 19,09%N

f. 1-metil-3-(1-piperazinil)-1H-indazol

-----

A uma suspensão agitada de 4-[1-(fenil-sulfonil)-1H-indazol-3-il]-1-piperazina-carbonitrilo do exemplo 1e (74,0 g; 0,20 mol) em THF anidro (750 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota metóxido de sódio (400 ml; 25% de metóxido de sódio em metanol). Agitou-se a mistura de reacção ao refluxo durante 2 horas e depois à temperatura ambiente durante 16 horas. Temperou-se a mistura de reacção adicionando-lhe gota a gota uma quantidade de água (200 ml), e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado até se obter um resíduo que foi triturado com éter. Filtrou-se a solução etérea e depois concentrou-se o

~~CONFIDENTIAL~~

filtrado de modo a obter-se um óleo. Diluiu-se esse óleo com água e extraiu-se o meio aquoso com acetato de etilo diversas vezes com água, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 43,5 g de um óleo que continha uma mistura dos derivados de piperazinil-indazois com éter metílico do ácido 4-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carboximidico (componente principal) e éter metílico do ácido 4-(1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carboximidico (componente secundário). A uma solução agitada da mistura impura dos compostos (40,0 g, ca. 0,15 mol) em tetra-hidrofurano (THF) [ 500 ml ], sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota  $N_4 LiAlH_4$  (300 ml; 2 eq de uma  $LiAlH_4$  1M em THF). Agitou-se a mistura de reacção ao refluxo durante 5 horas e depois arrefeceu-se em banho de gelo. Destruiu-se o excesso de  $LiAlH_4$  adicionando gota a gota, cuidadosamente, uma quantidade de água (300 ml). Deixou-se a mistura resultante repousar durante a noite (cerca de 16 horas) e depois filtrou-se através de um funil de vidro com um granulado grosso. Lavou-se muito bem o resíduo da filtração utilizando THF e concentrou-se o filtrado para proporcionar 27,2 g de um óleo. Separou-se do óleo impuro o composto desejado recorrendo a cromatografia líquida de elevado rendimento (CLER) preliminar (Waters Associates Prep LC/System 500. 2 colunas de gel de sílica, fazendo a eluição com 20% de dietil-amina/acetato de etilo) para proporcionar 12,0 g (28%) de um óleo que solidificou ao ser raspado. Utilizou-se uma quantidade de 5,3 g que constituíram uma amostra que recristalizou duas vezes a partir de éter isopropílico para proporcionar 3,0 g (16%) de 1-metil-3-(piperazinil)-1H-indazol, m.p. 100-102° C.

ANÁLISE:

|                                    |          |         |          |
|------------------------------------|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{12}H_{16}N_4$ : | 66.64% C | 7.46% H | 25.90% N |
| Encontrado :                       | 66.85% C | 7.48% H | 25.75% N |

EXEMPLO 2

Fumarato de 8-[4-[1-(metil-1H-indazol-3-il)-4-piperazinil]butil-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-diona

Durante 3 horas agitou-se à temperatura de 75° C,

~~CONFIDENTIAL~~

sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 1-metil-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (2,4 g; 0,011 mol), de 8-[4-(4-metil-benzeno-sulfonato)butil-8-azaspiro [4,5] decano-7-9-diona (4,3 g; 0,011 mol) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,7 g) e de DMF. Verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se a mistura aquosa utilizando éter. Lavou-se a camada etérea ( $\text{H}_2$ ), secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrou-se o solvente para proporcionar 5,8 g de um óleo. Removeu-se o óleo com éter anidro e adicionou-se ácido fumárico (1,5 g; 1 equiv.). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas e recolheu-se uma quantidade de 5,1 g do sal fumarato resultante. A recristalização a partir de isopropanol/éter proporcionou 3,3 g (54%) de um sólido, p.f. 167-169° C. Combinou-se este material com um produto obtido noutra experiência (1,0 g) e fez-se a recristalização da amostra combinada, utilizando isopropanol/éter para proporcionar após a secagem a temperatura de 82° C e no vácuo, uma quantidade de 2,0 g de fumarato de 9-[4-[1-(1-metil-1H-indazol-3-il)-4-piperazinil]butil-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-diona, p.f. 169-171° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ : 62.91% C 7.10% H 12.65% N

Encontrado : 62.52% C 7.11% H 12.49% N

**EXEMPLO 3**

**a. 3-(1-piperazinil)-1H-indazol**

Durante 4,5 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 4-(1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo do Exemplo 13 (8,0 g; 0,04 mol) e de 25% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  100 ml). Arrefeceu-se a mistura de reacção utilizando um banho de gelo e alcalinizou-se adicionando gota a gota uma solução de NaOH a 50%. Extraiu-se a solução alcalina utilizando acetato de etilo. Lavou-se a camada de acetato de etilo com água, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e concentrou-se para proporcionar uma quantidade de 5,2 g (73%) do composto desejado, no estado sólido. Esse sólido recristalizou duas vezes a partir de tolueno para proporcionar uma quantidade de 3,0 g



de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 153-155° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{11}H_{14}N_4$ : 65.32%C 6.98%H 27.70%N

Encontrado : 65.21%C 6.99%H 27.80%N

b. 8-[4-(metil-benzeno-sulfonato)butil]-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-diona

-----

A uma solução de 8-(4-hidroxi-butil)-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-diona (8,6 g; 0,036 mol) em 90 ml de piridina seca, arrefecida para a temperatura de 0° C (gelo, acetona), adicionou-se cloreto de tosilo (13,6 g; 0,056 mol). Depois de se ter completado a solução de cloreto de tosilo, guardou-se o balaço à temperatura de 5° C durante 16 horas. Ver-teu-se a mistura de reacção sobre 800 g de gelo para proporcionar um sólido. Lavou-se esse sólido com água, secou-se (vácuo intenso e à temperatura ambiente) para proporcionar 124 g de um sólido. Dissolveu-se esse sólido em éter (500 ml) e adicionou-se uma quantidade de 1,2 g de carbono descolorante. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora e depois filtrou-se através de celite. A seguir concentrou-se o filtrado à temperatura ambiente até se obter o volume aproximado de 200 ml. Seguidamente observou-se o início da cristalização e depois arrefeceu-se a mistura para uma temperatura próximo de -50° C utilizando um banho de acetona/gelo seco. Recolheu-se os cristais resultantes e secou-se para proporcionar 10,3 g de um sólido, p.f. 65-68° C, constituído por hemifumarato de 8-[4-(metil-benzeno-sulfonato)butil]-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-diona.

c. 8-[4-[1-(1H-indazol-3-il)-4-piperazinil]butil]-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-diona

-----

Durante 3 horas agitou-se e aqueceu-se à temperatura de 75° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (4,6 g; 0,023 mol) do Exemplo 3a), de  $K_2CO_3$  (3,3 g) de DMF (75 ml) e de 8-[4-(4-metil-benzeno-sulfonato)butil]-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-diona (8,9 g; 0,023 mol)

do Exemplo 3b). Verteu-se a mistura de reacção em água e depois extraiu-se a mistura aquosa utilizando acetato de etilo. Lavou-se o extracto (H<sub>2</sub>O), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se o solvente para proporcionar um óleo. Dissolveu-se esse óleo em acetato de etilo (100 ml) e adicionou-se ácido fumárico (2,7 g; 0,023 mol). Aqueceu-se a mistura ao refluxo e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora para proporcionar 6,4 g de um sólido. Esse sólido recristalizou a partir de isopropanol, etanol e éter para proporcionar 1,9 g (17%) de hemifumarato de 8-[4-[1-(1-indazol-3-il)-4-piperazinil]butil-8-azaspiro [4,5]decano-7,9-diona, p.f. 198-200° C.

ANÁLISE:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

64.84%C 7.32%H 14.54%N

Encontrado:

64.23%C 7.33%H 14.39%N

EXEMPLO 4

a. α-cloro-5-bromo-2-cloro-benzaldeído-fenil-sulfonil-hidrazona

A uma mistura agitada de 5-bromo-2-cloro benzoato de hidrazida (267,0 g; 0,99 mol) em piridina seca (1,52), sob uma atmosfera de azoto e arrefecida para uma temperatura de 0° C, adicionou-se gota a gota cloreto de benzeno-sulfonilo (175,4 g; 0,99 mol) de tal modo que a temperatura não ultrapassou 60° C. Depois de se ter completado a adição agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas. Deixou-se a mistura de reacção em repouso durante aproximadamente 6,5 horas e depois removeu-se 2/3 da piridina in vacuo. Verteu-se o líquido resultante em uma solução de gelo/HCL e agitou-se a goma resultante até se ter formado um sólido. Recolheu-se esse sólido por filtração e lavou-se muito bem com água. Secou-se o composto e pesou-se tendo-se obtido 599 g de um sólido. Esse sólido recristalizou duas vezes a partir de isopropanol para proporcionar 305 g (79%) de um sólido o qual se verificou ser puro por cromatografia de camada fina (CCF). Utilizou-se uma amostra de 4,0 g que foi recristalizada mais duas vezes a partir de isopropanol (uti-

lizando carvão descorante) para proporcionar 1,8 g (36%) de  $\alpha$ -  
-cloro-5-bromo-2-cloro-benzaldeído-2-fenil-sulfonil-hidrazona,  
p.f. 149-151° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{13}H_{10}BrClN_2O_3S$ : 40.07%C 2.59%H 7.19%N

Encontrado: 39.92%C 2.42%H 7.24%N

b. 1-[ [fenil-sulfonil)hidrazono] (5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-  
-4-metil-piperazina

-----

Uma mistura agitada de  $\alpha$ -cloro-5-bromo-2-cloro-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona do Exemplo 4a) (268,0 g; 0,66 mol) em tetrahidrofurano (THF) (1,31), arrefecida para a temperatura de 4° C, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota 1-metil-piperazina (145,0 g; 1,44 mol), durante um período de 45 minutos. Depois de se ter completado a adição agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 16 horas. Filtrou-se a mistura e lavou-se o produto da filtração muito bem utilizando THF. Concentrou-se o filtrado para proporcionar 351,0 g de uma pasta. Triturou-se essa pasta com  $CH_3CN$  quente e deixou-se arrefecer. Depois filtrou-se e concentrou-se o filtrado de  $CH_3CN$  de modo a proporcionar 182,0 g (59%) de um sólido. Utilizou-se uma amostra de 5,0 g a qual foi purificada por cromatografia em líquido de alto rendimento preliminar (CLER) (Waters Associates Prep. LC/System 500:2 colunas de gel de sílica; eluição feita com 2% de dietil-amina/acetato de etilo) para proporcionar 3,2 g (38%) de um sólido. Esse sólido recristalizou a partir de isopropanol para proporcionar 2,0 g (24%) de 1-[ [fenil-sulfonil)-hidrazono] (5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-4-metil-piperazina, p.f. 133-135° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{18}H_{20}BrClN_4O_2S$ : 45.82%C 4.28%H 11.88%N

Encontrado: 45.68%C 4.20%H 11.82%N

c. 5-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-sulfonil-1H-indazol

-----

Durante 4 horas agitou-se ao refluxo uma mistura

~~SECRET~~

de 1- $\left[ \begin{array}{c} \text{fenil-sulfonil} \\ \text{hidrazono} \end{array} \right] (5\text{-bromo-2-cloro-fenil)metil} - 4\text{-metil-piperazina}$  (176,0 g; 0,37 mol) do Exemplo 4b), de carbonato de potássio (61,0 g; 0,44 mol), de cobre-bronze (41,0 g) e de dimetil-formamida (DMF) (2,02 l). Deixou-se a mistura de reacção em repouso durante a noite (cerca de 16 horas) e depois verteu-se em água (4 l). Adicionou-se acetato de etilo (3 l) e agitou-se vigorosamente a mistura bifásica durante 5 minutos e depois filtrou-se através de "celite". Procedeu-se à separação das camadas e extraiu-se a fase aquosa novamente utilizando acetato de etilo. Fez-se a combinação dos extractos de acetato de etilo e lavou-se com água, e secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e concentrou-se para proporcionar 141,0 g de um óleo. Triturou-se esse óleo com éter e filtrou-se para proporcionar 51,0 g de um sólido que constituía o produto pretendido, depois concentrou-se o filtrado para se obter 53,0 g de um óleo. Utilizou-se uma amostra de 18,0 g desse óleo a qual foi purificada por preliminar (Waters Associates Prep.LC/System 500, utilizando 2 colunas de gel de sílica e fazendo a eluição com 4% de uma amostra de 4,5 g a partir de isopropanol, para proporcionar 3,0 g (26%) de 5-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-sulfonil-1H-indazol, p.f. 135-137° C.

ANÁLISE:

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ : | 49.66% C | 4.41% H | 12.87% N |
| Encontrado :  | 49.87% C | 4.36% H | 12.84% N |

d. 5-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

-----

A uma solução agitada de 5-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-sulfonil-1H-indazol (4,4 g; 0,01 mol) do Exemplo 4 c) em THF (70 ml), adicionou-se gota a gota sob uma atmosfera de azoto, hidreto de alumínio/lítio  $\left[ \begin{array}{c} 20 \text{ ml de uma solução } 1\text{M} \\ \text{em tetra-hidrofurano (THF)} \end{array} \right]$ . Depois agitou-se a mistura de reacção durante 6 horas ao refluxo. Arrefeceu-se a mistura de reacção em banho de gelo, adicionou-se água cuidadosamente e depois filtrou-se a mistura de reacção. Lavou-se o produto da filtração utilizando THF e depois metanol e a seguir concentrou-se o filtrado para proporcionar 5-bromo-3-(4-metil-1-pipe-

razinil)-1H-indazol.

EXEMPLO 5

a. 2-bromo-5-metoxi-benzoato de 2-fenil-sulfonil-hidrazida


A uma mistura agitada de 2-bromo-5-metoxi-benzoato de hidrazida (397 g; 1,62 mol) em piridina seca (2,25 l), sob uma atmosfera de azoto e arrefecida para a temperatura de 0° C, adicionou-se gota a gota uma quantidade de cloreto de benzeno-sulfonil (290 g; 1,64 mol). Depois de se ter completado a adição agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas. Removeu-se a maior parte da piridina e verteu-se o líquido resultante em gelo/HCL. Recolheu-se o sólido formado e lavou-se muito bem com água e depois secou-se para proporcionar um sólido. Esse composto recristalizou a partir de isopropanol para proporcionar 560 g de um sólido. Utilizou-se uma amostra de 4,0 g a qual recristalizou novamente a partir de isopropanol para proporcionar 3,5 g (75%) de 2-bromo-5-metoxi-benzoato de 2-fenil-sulfonil-hidrazida, p.f. 150-152° C.

ANÁLISE:

|  |         |        |        |
|--|---------|--------|--------|
| Calculado para $C_{14}H_{13}BrN_2O_4S$ : | 43.65%C | 3.41%H | 7.27%N |
| Encontrado:                              | 43.48%C | 3.28%H | 7.26%N |

b.  $\alpha$ -cloro-2-bromo-5-metoxi-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona

Durante 24 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 2-bromo-5-metoxi-benzoato de 2-fenil-sulfonil-hidrazida (566,0 g; 1,44 mol) e de cloreto de tionilo (1200 ml). A partir da mistura de reacção destilou-se cerca de metade do cloreto de tionilo e depois deixou-se a mistura de reacção arrefecer para a temperatura ambiente. Adicionou-se hexano à mistura de reacção recolheu-se o sólido resultante e depois lavou-se com hexano. Secou-se esse sólido e pesou-se tendo-se obtido 579,0 g de produto. Esse sólido recristalizou a partir de tolueno para proporcionar 495,0 g. Dissolveu-se uma amostra de 4,0 g em acetato de etilo (100 ml) e adicionou-se carvão descorante (110 mg). Aqueceu-



-se a mistura ao refluxo suavemente durante 10 minutos e depois filtrou-se através de "celite". Removeu-se o acetato de etilo no vácuo tendo-se obtido 3,4 g de um sólido. Esse sólido recristalizou mais uma vez a partir de tolueno para proporcionar 2,5 g de  $\alpha$ -cloro-2-bromo-5-metoxi-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona, p.f. 104-106° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{14}H_{12}BrClN_2O_3S$ : 41.66%C 3.00%H 6.94%N

Encontrado: 41.68%C 2.89%H 6.99%N

c. 1- $\left\{ \left[ \text{(fenil-sulfonil)hidrazono} \right] \left( 2\text{-bromo-5-metoxi-fenil} \right) \text{-metil} \right\}$ -4-metil-piperazina

-----

A uma solução agitada de  $\alpha$ -cloro-2-bromo-5-metoxi-benzaldeído-fenil-sulfonil-hidrazona (490,0 g; 1,21 mol) do Exemplo 5 b) dissolvida em tetra-hidrofurano [THF] (2,51), sob uma atmosfera de azoto, arrefecida para a temperatura de 10° C, adicionou-se gota a gota, 1-metil-piperazina (267,0 g; 2,67 mol). Depois de se completar a adição agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Arrefeceu-se a mistura em banho de gelo e depois filtrou-se. Lavou-se o produto da filtração muito bem utilizando THF frio. Concentrou-se o filtrado para se obter uma pasta. Triturou-se essa pasta com  $CH_3CN$  e filtrou-se, depois concentrou-se o filtrado para proporcionar 237,0 g de um óleo. O produto de filtração obtido no primeiro processo de filtração com THF diluído com  $CH_2Cl_2$  (21) e depois agitou-se durante 5 minutos e a seguir filtrou-se. Lavou-se este produto da filtração muito bem com  $CH_2Cl_2$  e depois concentrou-se o filtrado para se obter uma goma. Combinou-se essa goma com o óleo (237,0 g) e triturou-se com éter tendo-se obtido um sólido que foi recolhido e depois secou-se e pesou-se tendo-se obtido 335 g do composto pretendido. Dissolveu-se uma amostra de 5,0 g de acetato de etilo (100 ml) e tratou-se com carvão descorante (150 g). Agitou-se a mistura ao refluxo suavemente durante 10 minutos e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado de acetato de etilo para proporcionar 4,8 g de um sólido. Esse composto recristalizou-se a partir de isopropanol para pro

porcionar 4,0 g (47%) de 1- $\left[ \begin{array}{l} \text{fenil-sulfonil} \\ \text{hidrazono} \end{array} \right]$  (2-bromo-5-metoxi-fenil)-metil}-4-metil-piperazina, p.f. 141-145° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{19}H_{23}BrN_4O_3S$ : 48.82%C 4.97%H 11.99%N

Encontrado: 48.78%C 4.86%H 11.96%N

d. (4-metil-1-piperazinil)-5-metoxi-1-fenil-sulfonil-1H-indazol

---

Durante 4 horas agitou-se o refluxo sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 1- $\left[ \begin{array}{l} \text{fenil-sulfonil} \\ \text{hidrazono} \end{array} \right]$  (2-bromo-5-metoxi-fenil)-metil}-4-metil-piperazina (329,0 g; 0,70 mol) do Exemplo 5 c), de  $K_2CO_3$  (117,0 g; 0,85 mol), de cobre-bronze (24,0 g) e de dimetil-formamida (DMF) (4,01). Deixou-se a mistura em repouso durante a noite e depois verteu-se em água. Adicionou-se acetato de etilo (3 l) e agitou-se a mistura vigorosamente durante 5 minutos. Após a filtração através de "celite" separou-se a mistura bifásica e extraiu-se a camada aquosa novamente com acetato de etilo. Lavou-se os extractos orgânicos combinados utilizando uma solução salina, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 29,8 g de um sólido. Triturou-se esse sólido com éter para proporcionar 137,3 g (52%) de um sólido. Purificou-se uma amostra de 5,0 g por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500,2 colunas de gel de sílica, fazendo a eluição com 4% de dietil-amina/acetato de etilo) para proporcionar 4,3 g de um sólido. Tratou-se esse sólido com carvão descolorante em  $CHCl_3$  e depois fez-se a recristalização a partir de isopropanol tendo-se obtido 3,7 g (38%) de 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-metoxi-1-fenil-sulfonil-1H-indazol, p.f. 165-167° C

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{19}H_{12}N_4O_3S$ : 59.05%C 5.75%H 14.50%N

Encontrado: 59.02%C 5.71%H 14.55%N

## EXEMPLO 6

### Cloridrato de 1-acetil-5-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 5 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-metoxi-1-fenil/sulfonil-1H-indazol (23,5 g; 0,09 mol) e depois deixou-se em repouso durante a noite (cerca de 16 horas). Filtrou-se a mistura de reacção e lavou-se o produto da filtração muito bem utilizando THF. Concentrou-se o filtrado até se obter um resíduo que foi diluído com acetato de etilo. Agitou-se a solução durante 5 minutos e depois adicionou-se água. Procedeu-se à separação das fases e extraíu-se a camada aquosa utilizando mais acetato de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo utilizando água, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar uma quantidade de 16,0 g de uma goma. Purificou-se essa goma por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500, utilizando 2 colunas de gel de sílica e utilizando como eluente 20% de  $MeOH/CH_2Cl_2$ ). Dissolveu-se uma amostra de 6,0 g em éter anidro e depois adicionou-se metanol (uma quantidade mínima) e uma solução etérea de HCL para precipitar 6,7 g de sal cloridrato. Esse sal recristalizou a partir de etanol para proporcionar 5,0 g (26%) de cloridrato de 1-acetil-5-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 262-254° C.

#### ANÁLISE:

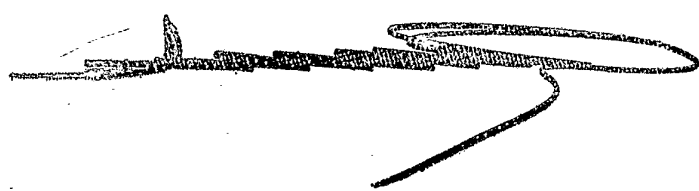
Calculado para  $C_{15}H_{20}N_4O_2 \cdot HCl$ : 55.46%C 6.53%H 17.25%N

Encontrado: 55.30%C 6.36%H 17.11%N

## EXEMPLO 7

### 5-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 5 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-metoxi-1-fenil-sulfonil-1H-indazol (23,5 g; 0,06 mol) do Exemplo 5 d, de THF (230 ml) e de KOH triturado (5,3 g; 0,09 mol) e depois deixou-se em repouso durante 16 horas. Filtrou-se a mistura de reacção e lavou-se o produ



to da filtração muito bem utilizando THF. Concentrou-se o filtrado até se obter um resíduo que foi repartido entre água e acetato de etilo. Lavou-se com água o extracto de acetato de etilo, secou-se com  $MgSO_4$  concentrou-se para proporcionar 16,0 g de uma goma. Purificou-se essa goma por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500, utilizando 2 colunas de gel de sílica e utilizando como eluente 20% de metanol/ $CH_2Cl_2$ ) tendo-se obtido 7,0 g (47%) de um sólido. Duas recristalizações consecutivas desse sólido a partir de tolueno proporcionaram 4,4 g de 5-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 158-160° C.

**ANÁLISE:**

|                                     |         |        |         |
|-------------------------------------|---------|--------|---------|
| Calculado para $C_{13}H_{18}N_4O$ : | 63.38%C | 7.38%H | 22.75%N |
| Encontrado:                         | 63.27%C | 7.35%H | 22.71%N |

**EXEMPLO 8**

Cloridrato de 1-benzoil-5-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 2 horas aqueceu-se em banho de vapor sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 5-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (3,0 g; 0,0122 mol) do Exemplo 7 e de cloreto de benzoilo (20 ml). Arrefeceu-se a mistura, diluiu-se com éter e depois filtrou-se. Lavou-se o sólido resultante muito bem com éter e depois secou-se para proporcionar 4,0 g (85%) de um sólido. Esse sólido recristalizou duas vezes a partir de etanol para proporcionar 2,4 g (52%) de cloridrato de 1-benzoil-5-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 253-255° C.

**ANÁLISE:**

|   |         |        |         |
|---|---------|--------|---------|
| Calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_2.HCl$ : | 62.08%C | 6.00%H | 14.48%N |
| Encontrado:                               | 61.63%C | 5.89%H | 14.41%N |

**EXEMPLO 9**

4-(5-metoxi-1-fenil-sulfonil-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo

A uma mistura agitada de 3-(4-metil-1-piperazi-

~~SECRET~~

nil)-5-metoxi-1-fenil-sulfonil-1H-indazol (55,0 g; 0,16 mol) e de dimetil-sulfóxido (DMSO) [500 ml], sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota brometo de cianogéno (16,0 g; 0,15 mol) dissolvido em DMSO (125 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 4 horas e depois verteu-se em água (2,5 l). Recolheu-se o sólido formado e lavou-se com água. Secou-se esse sólido e pesou-se tendo-se obtido 41,0 g. Utilizou-se uma amostra de 5,0 g a qual recristalizou duas vezes a partir de etanol (utilizando carvão descorante) para proporcionar 3,5 g (50%) de 4-(5-metoxi-1-fenil-sulfonil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil-carbonitrilo, p.f. 171-173° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{19}H_{19}N_5O_3S$ : 57.43%C 4.83%H 17.63%N

Encontrado: 57.26%C 4.77%H 17.52%N

EXEMPLO 10

5-metoxi-3-(1-piperazinil)-1H-indazol  
-----

A uma mistura agitada de 4-[5-metoxi-1-fenil-sulfonil-1H-indazol-3-il]-1-piperazina-carbonitrilo (9,5 g; 0,0239 mol) em THF (150 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota uma solução de hidreto de alumínio-lítio [50 ml (2,1 eq) de uma solução 1M de  $LiAlH_4$  em [THF]]. Depois de se completar a adição aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo e agitou-se durante 3 horas. A mistura de reacção arrefecida adicionou-se cuidadosamente água (15 ml) para destruir o excesso de  $LiAlH_4$ . Deixou-se a mistura em repouso durante a noite. Filtrou-se a mistura de reacção através de um funil de vidro com um granulado grosso. Lavou-se o sólido resultante utilizando THF e depois concentrou-se o filtrado de THF para proporcionar 6,0 g de um resíduo. Triturou-se esse resíduo com éter e com água e recolheu-se o sólido resultante e depois secou-se para proporcionar 4,5 g de 5-metoxi-3-(1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 163-169° C.

EXEMPLO 11

Hemifumarato de 5-metoxi-3-{4-[3-(2-metil-indol-3-il)propil]-1-piperazinil}-1H-indazol

-----

Durante 3,5 horas agitou-se a temperatura de 75° C uma mistura de 5-metoxi-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (4,0 g; 0,0172 mol) de carbonato de potássio. Verteu-se em água a mistura de reação arrefecida e depois extraíu-se a mistura aquosa utilizando acetato de etilo. Lavou-se com água o extrac-to orgânico, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se para proporcio-nar 8,3 g de um óleo. Purificou-se a amostra por CLER prelimi-nar (Waters Associates Prep. LC/System 500, utilizando 2 colu-nas de gel de sílica e utilizando como solvente 6% de metanol/  
/CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>) para proporcionar 5,2 g de um sólido. Extraíu-se esse sólido com acetato de etilo (100 ml) e depois adicionou-se-lhe ácido fumárico (1,6 g). Agitou-se a mistura durante 20 minutos, em refluxo suave, e depois deixou-se em repouso durante a noite (cerca de 16 horas), sob uma atmosfera de azoto. Recolheu-se o sólido resultante e secou-se para proporcionar 5,0 g (63%) do composto pretendido sob a forma de hemifumarato. Triturou-se a amostra com etanol quente e filtrou-se ainda quente tendo-se ob-tido 4,0 g de um sólido. Esse sólido recristalizou a partir de CH<sub>3</sub>CN e depois a partir de CH<sub>3</sub>CN e depois a partir de DMF/H<sub>2</sub>O, para proporcionar 2,4 g (30%) de hemifumarato de 5-metoxi-3-  
-(4-[3-(2-metil-indol-3-il)propil]-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 145-147° C.

EXEMPLO 12

hemifumarato de 5-metoxi-3-{4-(1,3-di-hidro-2-oxo-2H-benzimida-zol-1-il)propil-1-piperazinil}-1H-indazol

-----

A uma mistura agitada de 5-metoxi-3-(1-piperazi-nil)-1H-indazol (4,0 g; 0,0172 mol) do exemplo de bicarbonato de sódio (1,75 g 0,0206 mol), de iodeto de potássio (2,50 mg) e de dimetil-formamida (DMF) adicionou-se gota a gota 1-(3-cloro-propil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (4,0 g; 0,0189 mol)

~~SECRET~~

dissolvida em DMF (45 ml). Aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 80° C e agitou-se durante cerca de 7 horas e depois deixou-se em repouso durante a noite (cerca de 16 horas). Verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se para proporcionar 8,5 g de um óleo. Purificou-se esse óleo por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500, utilizando 2 colunas de gel de sílica e fazendo a eluição com 10% de metanol/CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>) tendo-se obtido 3,0 g de um sólido. Dissolveu-se esse sólido em acetato de etilo e adicionou-se ácido fumárico (0,95 g). Agitou-se a mistura ao refluxo durante 15 minutos e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Recolheu-se o sólido resultante e secou-se para proporcionar 4,2 g (53%) de produto. O sólido recristalizou duas vezes a partir de etanol/éter tendo-se obtido 2,4 g de hemifumarato de 5-metoxi-3-{4-[3-(1,3-di-hidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il)propil]-1-piperazinil}-1H-indazol, p.f. 195-197° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·0.5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

|              |         |        |         |
|--------------|---------|--------|---------|
|              | 62.04%C | 6.09%H | 18.09%N |
| Encontrado : | 61.94%C | 6.05%H | 17.95%N |

**EXEMPLO 13**

**3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol**

Durante 2,5 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 3-(4-metil-1-piperazinil)-1-fenil-sulfonil-1H-indazol (13,5 g; 0,038 mol) do Exemplo 1 d, de metanol (150 ml) e de 25% de metóxido de sódio em metanol (15,3 ml). Concentrou-se a mistura de reacção até cerca de 1/10 do seu volume e depois adicionou-se água a essa mistura. Extraiu-se a solução com CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> lavou-se o extracto com água, secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se o solvente para proporcionar 6,6 g de um sólido. Duas recristalizações a partir de tolueno/hexano proporcionaram 4,3 g (52%) de 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 111-113° C.

ANÁLISE:

|                                    |         |        |         |
|------------------------------------|---------|--------|---------|
| Calculado para $C_{12}H_{16}N_4$ : | 66.64%C | 7.46%H | 25.91%N |
| Encontrado:                        | 66.83%C | 7.42%H | 25.69%N |

EXEMPLO 14

4-(1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo

A uma mistura agitada de BrCN (5,3 g; 0,05 mol), de  $K_2CO_3$  (7,1 g) e de dimetil-sulfóxido (DMSO) (40 ml) adicionou-se gota a gota 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (11,0 g; 0,051 mol) do Exemplo 12 dissolvido em DMSO (60 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora e depois verteu-se em água. Extraíu-se a suspensão aquosa com acetato de etilo, lavou-se a camada de acetato de etilo utilizando água, secou-se ( $MgSO_4$ ) e concentrou-se para proporcionar 7,8 g (76%) de um sólido. Combinou-se esta amostra com outra e fez-se a recristalização duas vezes a partir de tolueno para proporcionar 4-(1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo, p.f. 120-122° C.

ANÁLISE:

|                                    |         |        |
|------------------------------------|---------|--------|
| Calculado para $C_{12}H_{13}N_5$ : | 63.42%C | 5.76%H |
| Encontrado:                        | 63.04%C | 5.84%H |

EXEMPLO 15

1-acetil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 1,5 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,023 mol) do Exemplo 13 e de anidrido acético (50 ml) sob uma atmosfera de azoto. Removeu-se in vacuo a maior parte do anidrido acético e diluiu-se com água o resultante. Alcalinizou-se a solução adicionando-se gota a gota  $NH_4OH$  e depois recolheu-se o precipitado que se formou e secou-se para proporcionar 5,6 g de um sólido. Converteu-se esse composto em sal de HCL dissolvendo o sólido em éter anidro e metanol (quantidade mínima) e adicionando-lhe HCL etéreo para proporcionar 4,0 g de um sólido. Fez-se a conversão

desse sólido até se obter 3,0 g de base livre e depois procedeu-se a recristalização a partir de acetato de etilo a temperatura de 4° C para proporcionar 2,2 g de 1-acetil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 106-108° C.

**ANÁLISE:**

|                                     |          |         |          |
|-------------------------------------|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{14}H_{18}N_4O$ : | 65.09% C | 7.02% H | 21.69% N |
| Encontrado:                         | 65.11% C | 6.95% H | 21.66% N |

**EXEMPLO 16**

**1-benzoil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol**

Durante 2 horas aqueceu-se em banho de vapor uma mistura de 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (3,0 g; 0,014 mol) do Exemplo 13 e de cloreto de benzóilo (5 ml). Após o arrefecimento adicionou-se éter e recolheu-se 5,0 g de um sal cloridrato. Utilizando esse sal em conjunto com uma amostra de 2,0 g de uma experiência anterior preparou-se uma suspensão em água e adicionou-se-lhe  $NH_4OH$  até a mistura ficar alcalina. Extrafu-se a suspensão aquosa  $CH_2Cl_2$ , lavou-se o extracto utilizando água, secou-se ( $K_2CO_3$ ) e concentrou-se para proporcionar 6,1 g de um indazol/e benzoilado. Arecristalização efectuada duas vezes a partir de éter isopropílico proporcionou 2,3 g (27%) de 1-benzoil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 104-106° C.

**ANÁLISE:**

|                                     |          |         |          |
|-------------------------------------|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{19}H_{20}N_4O$ : | 71.22% C | 6.29% H | 17.49% N |
| Encontrado:                         | 71.00% C | 6.29% H | 17.59% N |

**EXEMPLO 17**

**cloridrato de 1-etil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol**

A uma suspensão agitada de NaH (1,14 g; 0,024 mol; dispersão em óleo a 50%) em DMF (50 ml) adicionou-se gota a gota 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (4,0 g; 0,019 mol) do Exemplo 13 em DMF (20 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 45 minutos e depois adicionou-se-lhe gota a gota brometo de etilo (2,59 g; 0,024 mol) em DMF (10 ml).

~~CONFIDENTIAL~~

Deixou-se a mistura de reacção em agitação à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 17 horas e depois verteu-se em água. Extraíu-se a mistura aquosa 5 vezes com porções de 100 ml de acetato de etilo. Procedeu-se à combinação dos extractos de acetato de etilo e fez-se a lavagem com água e depois secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 5,0 g de um óleo. Extraíu-se esse óleo com éter anidro e adicionou-se-lhe uma solução etérea de HCL para precipitar 4,3 g (83%) de indazol na forma de sal de HCL. O composto recristalizou duas vezes a partir de isopropanol/éter para proporcionar 2,2 g de cloridrato de 1-etil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 201-203° C.

**ANÁLISE:**

|  |         |        |         |
|--|---------|--------|---------|
| Calculado para $C_{14}H_{20}N_4 \cdot HCl$ : | 59.87%C | 7.55%H | 19.95%N |
| Encontrado:                                  | 59.33%C | 7.31%H | 19.75%N |

**EXEMPLO 18**

**Cloridrato de 1-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol**

A uma suspensão agitada de NaH (0,75 g; 0,0155 mol; dispersão em óleo a 50%) em DMF (20 ml) sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (2,8 g; 0,0129 mol) do Exemplo 13 dissolvido em DMF (30 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Depois arrefeceu-se a mistura de reacção em banho de gelo/sal e adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de iodo/metano (2,0 g; 0,0142 mol) em DMF (10 ml) de tal modo que a temperatura não excedeu 8° C. Depois de se completar a adição removeu-se o banho de gelo/sal e deixou-se a mistura de reacção em agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Verteu-se a mistura de reacção em água e extraíu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se a camada de acetato de etilo com água, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 2,7 g de um líquido. Removeu-se o líquido com éter e com metanol (quantidade mínima) e adicionou-se a solução etérea de HCL para precipitar 2,1 g do sal de HCL (65%). Combinou-se este sal com outra amostra para proporcionar um total de 4,0 g de composto o qual recristalizou

duas vezes a partir de etanol tendo-se obtido 2,2 g de um sólido. Admite-se que o composto tivesse água incorporada (por análise de RMN) a qual foi eficientemente removida por secagem sob vácuo intenso à temperatura de 110° C durante 17 horas para proporcionar 2,0 g de cloridrato de 1-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 228-230° C.

**ANÁLISE:**

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> .HCl: | 58.52% C | 7.19% H | 21.00% N |
| Encontrado :  | 57.99% C | 7.18% H | 20.95% N |

**EXEMPLO 19**

**1-ciclo-propil-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol**

A uma suspensão agitada de NaH (1,4 g; 0,0342 mol; dispersão em óleo a 50%) em DMF (40 ml) sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol do Exemplo 13 (6,16 g; 0,0285 mol) dissolvido em DMF (40 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1,5 horas e depois adicionou-se a mistura de reacção (bromo-metil) ciclo-propano (5,0 g; 0,0371 mol) em DMF (20 ml), gota a gota e durante 10 minutos. Deixou-se a mistura de reacção em agitação durante 2,5 horas e depois verteu-se em água. Extraíu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo utilizando água, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e depois concentrou-se para proporcionar 6,8 g de um óleo. Triturou-se esse óleo com água e recolheu-se o sólido resultante por filtração tendo-se obtido 5,0 g (65%) de um composto que se verificou ser puro por CCF. Purificou-se uma amostra de 4,2 g desse sólido por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500.2 colunas de gel de sílica, eluindo com 3% de dietil-amina/acetato de etilo) para proporcionar 2,9 g de 1-ciclo-propil-metil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 68-70° C

**ANÁLISE:**

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> : | 71.06% C | 8.22% H | 20.72% N |
| Encontrado:   | 70.69% C | 8.21% H | 20.58% N |

EXEMPLO 20

a.  $\alpha$ -cloro-2,5-di-cloro-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona

Durante 3 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de hidrazida-2,5-di-cloro-benzoica (246 g; 0,71 mol) e de cloreto de tionilo (600 ml). Deixou-se arrefecer a solução e depois verteu-se em hexano. Recolheu-se por filtração o sólido precipitado e lavou-se muito bem com hexano. Secou-se o produto e pesou-se tendo-se obtido 234 g (91%) de um sólido, p.f. 133-135° C. Esse composto recristalizou a partir de tolueno e depois lavou-se com hexano. Após a secagem do sólido numa estufa de vácuo durante a noite à temperatura ambiente obteve-se 222 g (86% de rendimento) de  $\alpha$ -cloro-2,5-di-cloro-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona, p.f. 133-135° C.

b. 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-índazol

A uma solução agitada de  $\alpha$ -cloro-2,5-di-cloro-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona (222,0 g; 0,61 mol) do Exemplo 20 em tetra-hidrofurano (THF) (1,2 l), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota 1-metil-piperazina (135,0 g; 1,24 mol) durante um período de 1 hora. Terminada a adição deixou-se a mistura de reacção em agitação à temperatura ambiente durante 22 horas. Arrefeceu-se a mistura em banho de gelo e filtrou-se. Lavou-se muito bem o resíduo de filtração com THF e concentrou-se o filtrado até se obter 142,0 g (55%) de 1- $\left[ \begin{array}{c} \text{fenil-sulfonil} \\ \text{hidrazona} \end{array} \right] (2,5\text{-do-cloro-fenil})\text{metil} \} \text{-4-metil-piperazina}$ . Durante 5 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 1- $\left[ \begin{array}{c} \text{fenil-sulfonil} \\ \text{hidrazona} \end{array} \right] (2,5\text{-do-cloro-fenil})\text{metil} \text{-4-metil-piperazina}$  (142,0 g; 0,33 mol) de  $K_2CO_3$  (55,0 g; 0,40 mol) de cobre-bronze (10,0 g) e de THF (2,1 l) e depois deixou-se em repouso durante a noite (cerca de 16 horas). Verteu-se a mistura de reacção em água (4 l) e adicionou-se-lhe acetato de etilo (2 l). Agitou-se vigorosamente a mistura bifásica e depois filtrou-se através de um leito de "celite". Procedeu-se à separação das duas fases e extraiu-se a camada aquosa novamente utilizando acetato de etilo. Lavou-se com água os extractos de acetato de etilo combinados, se

cou-se  $MgSO_4$  e concentrou-se até se obter 80,0 g de um óleo. Triturou-se o óleo resultante com éter e recolheu-se o sólido resultante e depois secou-se para proporcionar 27,0 g (21%) de produto. Concentrou-se o filtrado até se obter um óleo que foi purificado por CLER preliminar (Waters Associates Prep.LC/System 500a, 2 colunas de gel de sílica, utilizando como eluente 5% de metanol/ $CH_2Cl_2$ ) tendo-se obtido 27,0 g (21%) de um sólido. Fez-se a combinação das duas amostras e obteve-se uma amostra analiticamente pura após duas recristalizações de uma quantidade de 4,0 g, a partir de isopropanol (utilizando carvão descolorante) para proporcionar 2,5 g (18%) de 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol, p.f. 145-147° C.

ANÁLISE:

|  |          |         |          |
|--|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2S$ : | 55.31% C | 4.91% H | 14.34% N |
| Encontrado:                              | 55.19% C | 4.91% H | 14.34% N |

c. 5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 5 horas agitou-se ao refluxo, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol (23,0 g; 0,06 mol) do Exemplo 20b de KOH triturado (95,3 g; 0,09 mol) e de tetra-hidrofurano (THF) [230 ml]. Arrefeceu-se a mistura de reacção à temperatura ambiente, filtrou-se e lavou-se o resíduo da filtração com THF (4 vezes com porções de 25 ml). Concentrou-se o filtrado para proporcionar 18,9 g de um resíduo, o qual foi repartido entre tolueno e água proporcionando uma substância sólida em suspensão. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o sólido e depois secou-se para proporcionar 6,7 g (45%). Procedeu-se à separação das duas fases do filtrado e extraiu-se a camada aquosa novamente com tolueno. Lavou-se com água os extractos orgânicos combinados, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 10,0 g de um óleo o qual ao ser triturado com hexano produziu um sólido. Recolheu-se esse sólido por filtração e secou-se para proporcionar 5,3 g (38%). Combinou-se as duas amostras obtidas de modo a proporcionar um total de 12,0 g. Dissolveu-se uma amostra de 4,0 g em acetato de etilo (100 ml) e adicionou-se carvão descolorante (100 mg). Aqueceu-se a mistura em banho de vapor durante 15 minutos e fil-

trou-se através de um leito de "celite". Concentrou-se o filtrado para proporcionar 3,4 g de um sólido que recristalizou a partir de tolueno para proporcionar 2,5 g de 5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 172-174° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{12}H_{15}ClN_4$ : 57.47% C    6.04% H    23.35% N

Encontrado: 57.35% C    5.99% H    21.95% N

**EXEMPLO 21**

**1-benzoil-5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol**

Durante 4 horas aqueceu-se em banho de vapor uma mistura de 5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (4,0 g; 0,016 mol) de Exemplo 20 c e de cloreto de benzoilo (15 ml). Diluiu-se com éter (100 ml) a mistura de reacção arrefecida e deixou-se em repouso durante a noite. Recolheu-se o sólido formado e secou-se para proporcionar 7,0 g. Converteu-se esse sólido em base livre preparando uma suspensão em água (100 ml) e adicionando  $NH_4OH$ . Extraíu-se a mistura aquosa com  $CH_2Cl_2$  e lavou-se com água a fase orgânica, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 4,8 g de um sólido. Purificou-se uma amostra de 4,0 g por CLER (Waters Associates Prep. LC/System 500, 2 colunas de gel de sílica, eluindo com 2% de dietil-amina/acetato de etilo) para proporcionar 3,4 g (72%). Uma única recristalização a partir de isopropanol proporcionou 2,5 g (53%) de 1-benzoil-5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 105-107° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{19}H_{19}ClN_4O$ : 64.30% C    5.41% H    15.79% N

Encontrado: 64.47% C    5.45% H    15.80% N

**EXEMPLO 22**

**3-4-[3-(1,3-di-hidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il)propil]-1-piperazinil-1H-indazol**

A uma mistura agitada de 3-(1-piperazinil)-1H-in-

~~CONFIDENTIAL~~

dazol (5,0 g; 0,0247 mol) do Exemplo 22, de NaHCO<sub>3</sub> (2,3 g; 0,027 mol), de KI (230 mg) e de dimetil-formamida (DMF) (30 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se 1-(3-cloro-propil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (6,8 g; 0,0232 mol) dissolvida em DMF (40 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 75° C durante 2,5 horas e depois a temperatura de 85° C durante 18 horas. Deixou-se a mistura de reacção arrefecer e depois verteu-se em água. Extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo e lavou-se o extracto de acetato de etilo com uma solução salina, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e depois concentrou-se para proporcionar 13,0 g de um óleo. Purificou-se esse óleo por CLDR (Waters Associates Prep. LC/System 500 a, 2 columnas de gel de sílica, eluindo com 10% de metanol/CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> proporcionando 6,2 gramas (64%) de um sólido. Utilizou-se uma amostra de 6,0 g que após duas recristalizações a partir de etanol/água proporcionou uma amostra analiticamente pura de 4,0 g (43%) de 3-(4-[3-(1,3-di-hidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il)propil]-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 178-180° C.

ANÁLISE:

|  |          |         |          |
|--|----------|---------|----------|
| Calculado para C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O: | 66.99% C | 6.44% H | 22.33% N |
| Encontrado :   | 67.05% C | 6.51% H | 22.27% N |

EXEMPLO 23

4-(1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carboxamida

Durante 2 horas aqueceu-se em banho de vapor uma solução de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,0247 mol) do Exemplo 3a, de nitroureia (4,2 g; 0,047 mol) e de DMF (125 ml). Verteu-se a mistura de reacção em água e adicionou-se CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>. Filtrou-se a emulsão resultante através de um leito de "celite" e procedeu-se à separação das duas camadas do filtrado. Extraiu-se novamente a camada aquosa com CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> e fez-se a combinação dos extractos orgânicos, lavou-se com água, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se para proporcionar 3,7 g de um óleo. Triturou-se o resíduo filtrado pela celite utilizando 30% de metanol/CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado até se obter 2,5 g de um sólido. Procedeu-se à combinação das duas amostras (total

6,2 g) e purificou-se por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500, 2 colunas de gel de sílica, eluindo com 10% de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido 4,0 g de um sólido. Extraíu-se uma amostra com uma quantidade mínima de acetato de etilo quente e filtrou-se. Arrefeceu-se o filtrado em banho de gelo e recolheu-se os cristais resultantes e depois secou-se para proporcionar 3,2 g (52%) de 4-(1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carboxamida, p.f. 158-160° C.

**ANÁLISE:**

|  |          |         |          |
|--|----------|---------|----------|
| Calculado para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O: | 58.76% C | 6.16% H | 28.55% N |
| Encontrado:  | 58.59% C | 6.29% H | 28.38% N |

**EXEMPLO 24**

dicloridrato de 3-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-1H-indazol

Durante 7 horas agitou-se à temperatura de 50° C e depois durante 65 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,0247 mol) do Exemplo 3a, de K<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> (3,8 g; 0,0275 mol), de 2-bromo-etanol (3,4 g; 0,0272 mol) e de DMF (100 ml), sob uma atmosfera de azoto. Verteu-se a mistura de reacção em água e extraíu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo com uma solução salina, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se para proporcionar 3,5 g de um óleo. Extraíu-se novamente a fase aquosa utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a camada orgânica com uma solução salina, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se para proporcionar mais 3,0 g de um óleo. Fez-se a combinação das duas amostras. Purificou-se a amostra de 6,5 g por CLER (Waters Associates Prep. LC/Systems 500, 2 colunas de gel de sílica, eluindo com 14% de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), para proporcionar 4,0 g de um óleo. Removeu-se o óleo com éter anidro e com metanol (quantidade mínima) e adicionou-se-lhe HCl etéreo para precipitar 3,7 g de um sal. O composto obtido recristalizou a partir de metanol/éter para proporcionar 3,4 g (44%) de dicloridrato de 3-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-1H-indazol, p.f. 258-260° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{13}H_{18}N_4O \cdot 2 HCl$ : 48.91%C 6.31%H 17.55%N

Encontrado: 48.87%C 6.40%H 17.56%N

**EXEMPLO 25**

**3-[4-(dimetil-fosfinil-metil)-1-piperazinil]-1H-indazol**

Durante 26 horas agitou-se a temperatura de 90°C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (5,8 g; 0,0287 mol) do Exemplo 3 a, de  $K_2CO_3$  (4,8 g; 0,0344 mol), de óxido de cloro-metil-dimetil-fosfina (4,4 g; 0,0344 mol) e de DMF (100 ml). Removeu-se a maior parte da DMF in vacuo e diluiu-se com água o resíduo resultante. Extraiu-se a mistura aquosa com  $CH_2Cl_2$ . Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 8,2 g de um sólido. Isolou-se o composto por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500.2 colunas de gel de sílica, eluindo com 7,5% de metanol/ $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar 4,0 g de um sólido. Removeu-se esse sólido com uma quantidade mínima de  $CH_3CN$ , filtrou-se e a partir do filtrado foram obtidos cristais que depois de recolhidos foram secos para proporcionar 3,0 g (36%) de 3-[4-(dimetil-fosfinil-metil)-1-piperazinil]-1H-indazol, p.f. 223-225° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{14}H_{21}N_4O$ : 57.52%C 7.24%H 19.17%N

Encontrado: 57.55%C 7.23%H 19.24%N

**EXEMPLO 26**

**hemifumarato de 3-4-[3-(2-metil-indol-3-il)propil]-1-piperazinil-1H-indazol**

Durante 3,5 horas agitou-se à temperatura de 75°C uma mistura de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (3,0 g; 0,0146 mol) do Exemplo 3a, de  $K_2CO_3$  (2,1 g; 0,0148 mol), de 3-(3-fenil-sulfonil-oxi-propil)-2-metil-indol (4,9 g; 0,0148 mol) e de DMF (75 ml). Verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se com

~~SECRET~~

acetato de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo com uma solução salina, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 5,6 g de um óleo. Purificou-se esse óleo em duas CLDR preliminares consecutivas (Waters Associates Prep. LC/System 500 a, 2 colunas de gel de sílica de cada vez), fazendo a eluição primeiro com 6% de metanol/ $CH_2Cl_2$  para proporcionar 5,0 g de um óleo. A cromatografia posterior foi efectuada utilizando 5% de dietil-amina/acetato de etilo como eluente, e depois fez-se a concentração das fracções apropriadas tendo-se obtido 4,2 g (76%) de uma goma. Preparou-se um hemi-fumarato dissolvendo a amostra em acetato de etilo (100 ml) e adicionando-lhe ácido fumárico (2,0 g; 1,5 eq). Aqueceu-se a mistura em banho de vapor, ao refluxo, durante 5 minutos e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 5 horas. Recolheu-se por filtração o sal resultante tendo-se obtido 4,9 de um sólido. Triturou-se esse composto com metanol quente e filtrou-se ainda quente para proporcionar 2,0 g de produto. Combinou-se essa amostra com outra amostra (total de 3,8 g) e fez-se nova precipitação do sal dissolvendo o composto em DMF (quantidade mínima) e adicionando-lhe água quente ao mesmo tempo que se ia raspando. Recolheu-se o sólido assim formado e lavou-se muito bem com água e depois secou-se numa estufa de vácuo à temperatura de  $100^\circ C$  durante 3 horas. Obteve-se um total de 2,2 g (17%) de hemi-fumarato de 3-(4-[3-(2-metil-indol-3-il)propil]-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f.  $226-228^\circ C$ .

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{23}H_{27}N_5 \cdot 0,5C_4H_4O$  : 69.57%C 6.79%H 16.23%N

Encontrado : 68.78%C 6.69%H 15.90%N

**EXEMPLO 27**

**3-(4-etil-1-piperazinil)-1H-indazol**  
-----

A uma mistura agitada de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,0247 mol) (DMF) [75 ml] adicionou-se gota a gota bromo-etano (3,0 g; 0,0272 mol) em DMF (10 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura de  $50^\circ C$  durante 2,25 horas e depois verteu-se em água. Extraiu-se a mistura aquosa com aceta-

to de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo duas vezes com uma solução salina, secou-se com  $MgSO_4$  e removeu-se o solvente in vacuo para proporcionar 6,0 g de um líquido o qual produziu um sólido que foi raspado. Purificou-se o produto por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500 a, 2 colunas de gel de sílica, eluindo com 5% de dietil-amina/acetato de etilo). A concentração das fracções apropriadas proporcionou 3,5 g de um sólido. Removeu-se esse composto com éter anidro e adicionou-se-lhe uma solução etérea de HCL para precipitar 4,4 g de um sal. Duas recristalizações a partir de metanol/éter proporcionaram 3,1 g de 3-(4-etil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 306-308° C.

ANÁLISE:

|   |         |        |         |
|---|---------|--------|---------|
| Calculado para $C_{13}H_{18}N_4 \cdot 2HCl$ : | 51.49%C | 6.65%H | 18.48%N |
| Encontrado :                                  | 51.85%C | 6.76%H | 18.56%N |

EXEMPLO 28

3-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-1H-indazol

Durante 3 horas agitou-se à temperatura de 75° C e depois durante 1 hora agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,0247 mol) do Exemplo 3 a, de  $K_2CO_3$  (3,4 g; 0,0247 mol), de (2-bromo-etil)benzeno (5,1 g; 0,0272 mol) e de DMF (75 ml). Verteu-se a mistura em água e depois extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo com uma solução salina, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se o solvente para proporcionar 8,0 g de um óleo. Purificou-se esse composto por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500 a, 2 colunas de gel de sílica, eluindo com 3% de dietil-amina/acetato de etil) tendo-se obtido 4,5 g (59%) de um sólido que se verificou ser puro por CCF. A recristalização a partir de tolueno proporcionou 3,5 g de 3-[4-(2-fenil-etil)-1-piperazinil]-1H-indazol, p.f. 118-120° C.

ANÁLISE:

|                                    |         |        |         |
|------------------------------------|---------|--------|---------|
| Calculado para $C_{19}H_{22}N_4$ : | 74.48%C | 7.24%H | 18.28%N |
| Encontrado:                        | 74.56%C | 7.23%H | 18.21%N |

### EXEMPLO 29

3-{4-[3-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)propil]-1-piperazinil}-1H-indazol

-----

Durante 4 horas agitou-se à temperatura de 150°C uma mistura de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,0237 mol) do Exemplo 3a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,8 g; 0,0247 mol), de 3-(3-cloro-propil)-6-fluoro-1,2-benzisoxazol (5,8 g; 0,0272 mol) e de DMF (75 ml). Verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o extracto (H<sub>2</sub>O) secou-se MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se o solvente para proporcionar 8,8 g de um óleo. Purificou-se uma amostra de 7,7 g desse óleo por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500 a, 2 colunas de gel de sílica, fazendo a eluição com metanol a 7%) para se obter 3,5 g (42%) de um sólido. A recristalização a partir de etanol proporcionou 2,3 g de 3-{4-[3-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)propil]-1-piperazinil}-1H-indazol, p.f. 139-141° C.

#### ANÁLISE:

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O: 66.48%C 5.84%H 18.46%N

Encontrado: 66.16%C 5.59%H 18.39%N

### EXEMPLO 30

cloridrato de 3-[4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil]-1-indazol

-----

Durante 5 horas agitou-se e aqueceu-se à temperatura de 75° C uma mistura de 3-(1-piperazinil)-1H-indazol (2,7 g; 0,013 mol) do Exemplo 3 a, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g), 1,1-bis(4-fluoro-fenil)-4-metil-sulfonil-oxi-butano (4,5 g; 0,013 mol) e de DMF (75 ml). Verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o extracto (H<sub>2</sub>O), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se para proporcionar 5,4 g de um óleo. Submeteu-se esse óleo a cromatografia CLER utilizando um aparelho (Waters Associates Prep. LC/System 500 a, 2 colunas de gel de sílica, utilizando como eluente CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>/metanol (3%). A concentração das fracções apropriadas proporcionou uma espuma

~~SECRET~~

que ao ser triturada com hexano ao refluxo proporcionou 2,1 g de um sólido. Dissolveu-se esse sólido com etanol absoluto (50 ml) e adicionou-se uma solução etérea de HCL até a solução ficar ácida. Recolheu-se o sal cloridrato insolúvel resultante e secou-se para proporcionar 2,4 g (38%) de cloridrato de 3-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil-1-piperazinil]-1H-indazol, p.f. 238-240° C.

ANÁLISE:

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{27}H_{28}F_2N_4 \cdot HCl$ | 67.41% C | 6.05% H | 11.60% N |
| Encontrado :                                  | 66.72% C | 6.14% H | 11.60% N |


EXEMPLO 31

a. 2-fenil-sulfonil-hidrazida de ácido 2-cloro-4-fluorobenzóico

A uma mistura agitada de hidrazida de 2-cloro-4-fluorobenzoato (58,4 g; 0,289 mol) em piridina seca (250 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota cloreto de benzeno-sulfonilo (52,0 g; 37 ml; 0,289 mol) à temperatura de 5° C. Depois de se completar a adição agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 16 horas. Verteu-se a mistura de reacção em gelo/HCL (cerca de 450 ml) e separou-se o produto obtido na forma de um óleo. Extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se (H<sub>2</sub>O) o extracto de acetato de etilo, secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se para proporcionar 85,2 g de um sólido, p.f. 135-137° C. Submeteu-se o produto a recristalização a partir de etanol/água para proporcionar 74,1 g de 2-cloro-4-fluorobenzoato de 2-fenil-sulfonil-hidrazida, p.f. 147-149° C.

b. α-cloro-2-cloro-4-fluoro-benzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona

Durante 2 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 2-fenil-sulfonil-hidrazida de ácido 2-cloro-4-fluoro-benzóico (314 g; 0,96 mol) do Exemplo 31a e de SOCl<sub>2</sub> (450 ml). Destilou-se a maior parte do SOCl<sub>2</sub> tendo-se obtido um sólido. Triturou-se esse sólido com hexano e recolheu-se o sólido resultante por filtração submetendo-se imediatamente a recristalização a



partir de tolueno/hexano para proporcionar 281,4 g (84%) de um sólido, p.f. 132-134° C. A partir de uma amostra analítica e após posterior recristalização (amostra de 4,0 g) a partir de tolueno obteve-se 2,5 g de  $\alpha$ -cloro-2-cloro-4-fluorobenzaldeído fenil-sulfonil-hidrazona, p.f. 133-135° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{19}H_9Cl_2FN_2O_2S$ : 44.97%C 2.61%H 8.07%N

Encontrado : 45.51%C 2.53%H 8.14%N

c. 6-fluoro-1-fenil-sulfonil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Assistiu-se a uma reacção isotérmica que provocou a subida da temperatura para 47° C. Depois de se completar a adição da piperazina agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois arrefeceu-se em banho de gelo até a temperatura ser de aproximadamente 10° C e a seguir filtrou-se os componentes insolúveis. Concentrou-se o filtrado para proporcionar um óleo o qual ao ser triturado com  $CH_3CN$  proporcionou um sólido indesejado que foi filtrado e rejeitado. Concentrou-se o filtrado de  $CH_3CN$  até se obter um sólido que foi triturado com hexano e depois filtrou-se para proporcionar 36,5 g de 1- $\left\{ \left[ \text{(fenil-sulfonil) hidrazona} \right] \text{(2-cloro-4-fluoro-fenil) metil} \right\}$ -4-metil-piperazina. Durante 2 horas agitou-se ao refluxo uma mistura da hidrazono-piperazina impura anteriormente isolada (25,5 g; 0,086 mol),  $K_2CO_3$  (14,3 g; 0,10 mol), cobre-bronze (2,0 g) e de DMF (300 ml). Após o arrefecimento verteu-se a mistura de reacção em água e em acetato de etilo, seguindo-se depois uma agitação vigorosa da mistura bifásica. Filtrou-se a mistura através de "celite" e separou-se a camada orgânica. Extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com acetato de etilo e depois lavou-se com água os extractos orgânicos combinados, secou-se ( $MgSO_4$ ) e concentrou-se para proporcionar um sólido castanho escuro. Triturou-se esse sólido com éter e filtrou-se para proporcionar 16,0 g de produto. A recristalização a partir de isopropanol (tratamento com carvão) proporcionou 12,9 g (39%) de um sólido. Obteve-se uma amostra analítica através de posterior recristalização de uma amostra de 4,0 g a partir de isopro

~~SECRET~~

panol (tratamento com carvão) para proporcionar 2,8 g de 6-fluoro-1-fenil-sulfonil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 159-161° C.

ANÁLISE:

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{18}H_{19}FN_4O_2S$ : | 57.74% C | 5.11% H | 14.96% N |
| Encontrado:                             | 57.60% C | 5.11% H | 15.04% N |

d. 6-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

A uma solução agitada de 6-fluoro-1-fenil-sulfonil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,013 mol) do Exemplo 31c em THF (70 ml) sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota hidreto de alumínio-lítio (20 ml de uma solução 1M em THF). Depois agitou-se a mistura de reacção e manteve-se ao refluxo durante 6 horas e a seguir agitou-se à temperatura ambiente durante 14 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção em banho de gelo, adicionou-se água cuidadosamente e depois filtrou-se a mistura de reacção. Concentrou-se o filtrado para proporcionar um sólido húmido. Adicionou-se a esse sólido uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extraiu-se a suspensão aquosa com  $CH_2Cl_2$ . Lavou-se com uma solução salina o extracto de  $CH_2Cl_2$ , secou-se ( $K_2CO_3$ ) e concentrou-se para proporcionar 2,4 g de um sólido. A combinação deste material com outro lote (1,9 g) e a recristalização duas vezes a partir de tolueno proporcionou 2,8 g (53%) de 6-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 164-166° C.

ANÁLISE:

|                                     |          |         |          |
|-------------------------------------|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{12}H_{15}FN_4$ : | 61.52% C | 6.45% H | 23.91% N |
| Encontrado :                        | 61.60% C | 6.42% H | 23.88% N |

EXEMPLO 32

1-benzoil-6-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 2 horas aqueceu-se em banho de vapor uma mistura 6-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (3,7 g; 0,016 mol) do Exemplo 31 d e de cloreto de benzoilo (10 ml).

Após o arrefecimento adicionou-se éter ao resíduo tendo-se obtido 5,6 g de um sólido. Com esse sólido preparou-se uma suspensão em água e alcalinizou-se a mistura utilizando  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Depois extraiu-se a suspensão aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrou-se para proporcionar um sólido que foi triturado com hexano tendo-se obtido 4,2 g de indazol benzoilado. O composto recristalizou a partir de acetato de etilo e depois a partir de éter isopropílico para proporcionar 2,2 g (42%) de 1-benzoil-6-fluoro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 146-148° C.

**ANÁLISE:**

|  |          |         |          |
|--|----------|---------|----------|
| Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$ : | 67.44% C | 5.66% H | 16.56% N |
| Encontrado :   | 67.15% C | 5.63% H | 16.55% N |

**EXEMPLO 33**

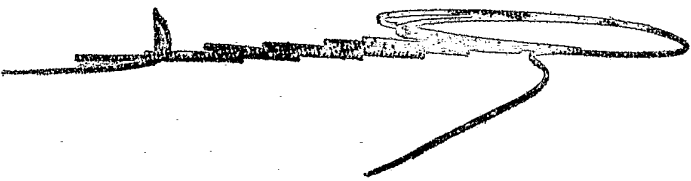
a. 4-(6-fluoro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo  
-----

A uma mistura agitada de 6-fluoro-1-fenil-sulfonil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (30,0 g; 0,86 mol) do Exemplo 31 c,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,7 g; 0,086 mol) e do dimetil-sulfóxido (DMSO) [250 ml], sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota, BRCN (9,1 g; 0,086 mol) dissolvido em DMSO (50 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas e adicionou-se-lhe água. Recolheu-se o sólido resultante e removeu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e após lavagem da camada orgânica com água, secagem com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e concentração posterior obteve-se 25,3 g do composto pretendido. Removeu-se uma amostra (5,0 g) e fez-se a recristalização a partir de acetato de etilo (duas vezes) para proporcionar 2,3 g (35%) de 4-(6-fluoro-1-fenil-sulfonil)-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo, p.f. 178-180° C.

**ANÁLISE:**

|  |          |         |          |
|--|----------|---------|----------|
| Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ : | 56.10% C | 4.18% H | 18.18% N |
| Encontrado :   | 36.05% C | 3.73% H | 18.15% N |

b. Cloridrato de 6-fluoro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol



A uma mistura agitada de 4-(6-fluoro-1-fenil-sulfonyl-1H-indazol-3-yl)-1-piperazina-carbonitrilo (25,4 g; 0,068 mol) do Exemplo 33 a em tetra-hidrofurano (THF) [400 ml], sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota uma solução de hidreto de alumínio-lítio em THF (130 ml de uma solução 1M). Agitou-se a mistura de reacção ao refluxo durante 3 horas, arrefeceu-se em banho de gelo e adicionou-se-lhe água, gota a gota. Filtrou-se a mistura de reacção e lavou-se o resíduo da filtração muito bem com THF e depois duas vezes com metanol. A concentração do filtrado proporcionou uma goma a qual foi depois triturada com éter tendo-se obtido 14,6 g de um sólido. Dissolveu-se esse sólido em metanol (quente) e adicionou-se uma solução etérea de HCl a solução até esta ficar ácida. Depois adicionou-se éter à solução tendo-se observado inicialmente a precipitação de uma goma. Decantou-se a solução sobrenadante retirando-lhe a goma e após a adição de mais éter a essa solução obteve-se 5,4 g de sal cloridrato. A trituração da goma com acetato de etilo ao refluxo proporcionou mais 3,2 g de sal (rendimento bruto de 49%). Este último sal recristalizou a partir de metanol/éter (duas vezes) para proporcionar 2,2 g de cloridrato de 6-fluoro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 268-270° C.

ANÁLISE:

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{11}H_{13}FN_4.HCl$ : | 51.48% C | 5.50% H | 21.83% N |
| Encontrado :                            | 51.38% C | 5.37% H | 21.61% N |

EXEMPLO 34

6-fluoro-3-{4-[3-(1,3-di-hidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1il)propil]-1-piperazinil}-1H-indazol

Durante 16 horas agitou-se e aqueceu-se à temperatura de 90° C uma mistura de 6-fluoro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (5,0 g; 0,02 mol) do Exemplo 33b, de NaHCO<sub>3</sub> (3,7 g; 0,044 mol), de 1-(3-cloro-propil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona (4,6 g; 0,022 mol) e de dimetil-formamida (DMF) (60 ml). Verteu-se a mistura em água e extraíu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o extracto utilizando água, secou-se (MgSO<sub>4</sub>)

e concentrou-se para proporcionar 7,7 g de uma goma. Submeteu-se essa goma a cromatografia num equipamento Waters Associates Prep. LC/System 500, (gel de sílica, utilizando como eluente 8% de metanol/CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>) para proporcionar 4,1 g de uma espuma. Preparou-se um sal fumarato dissolvendo essa espuma em acetona adicionando-lhe ácido fumárico (1,3 g; 1,1 equiv.) e aquecendo em banho de vapor durante pelo menos 3 minutos. A partir da solução precipitou-se um sal fumarato o qual foi recolhido tendo-se obtido 4,1 g de um sólido. A recristalização a partir de metanol/éter proporcionou 2,8 g (31%) de hemifumarato de 6-fluoro-3-{4-[3-di-hidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il]propil}-1-piperazinil}-1H-indazol, p.f. 236-238°C.

**ANÁLISE:**

Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O :

|              |          |         |          |
|--------------|----------|---------|----------|
|              | 61.04% C | 5.57% H | 18.56% N |
| Encontrado : | 60.89% C | 5.66% H | 18.5 % N |

**EXEMPLO 35**

3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-6-fluoro-1H-indazol

Durante 6 horas agitou-se e aqueceu-se à temperatura de 75° C uma mistura de 6-fluoro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (2,8 g; 0,013 mol) do Exemplo 33b, de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g) e de 1,1-bis(fluoro-fenil)-4-metil-sulfonil-oxo-butano (4,5 g; 0,013 mol) e de DMF (75 ml). Verteu-se a mistura de reacção em água e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo para proporcionar 6,9 g de um óleo. Submeteu-se esse óleo a cromatografia intermitente sobre gel de sílica (utilizando como eluente acetato de etilo/8% dietil-amina) para proporcionar 3,3 g de um óleo o qual solidificou parcialmente. Combinou-se este produto com outra amostra (1,2 g) e preparou-se um sal fumarato. Não foi possível a pureza correcta do sal, pelo que se transformou o sal em base livre e depois submeteu-se a CLER preliminar (gel de sílica; CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>/metanol a 10%). A concentração das fracções apropriadas proporcionou 3,0 g de um óleo o qual foi convertido em 3,0 g de um sal cloridrato com uma solução etérea de

HCL. A recristalização a partir de etanol proporcionou 0,9 g de um sólido o qual fundiu à temperatura de 189-191° C. A concentração dos licores mãe seguida de adição de éter proporcionou 1,3 g de um sólido, p.f. 192-195° C. Verificou-se que o material inicialmente formado tinha etanol incorporado; a secagem desta amostra à temperatura de 110° C e a uma pressão de 1 mm Hg proporcionou 0,8 de sal com um ponto de fusão idêntico ao da segunda colheita de cristais. A produção total foi de 2,1 g (25%) de cloridrato de 3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-6-fluoro-1H-indazol.

**ANÁLISE:**

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{27}H_{27}F_3N_4 \cdot HCl$ | 64.73% C | 5.43% H | 11.18% N |
| Encontrado :                                  | 64.67% C | 5.52% H | 11.12% N |

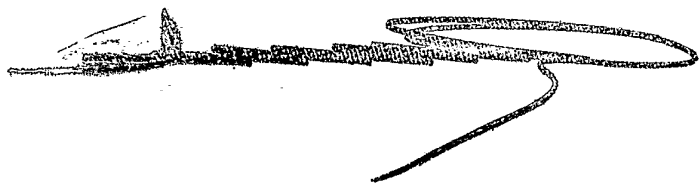
**EXEMPLO 36**

**a. 4-(5-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil-carbonitrilo**

A uma mistura agitada de 5-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol (7,0 g; 0,028 mol),  $K_2CO_3$  (4,3 g; 0,0314 mol) e de dimetil-sulfóxido (DMSO) [100 ml], sob uma atmosfera de azoto adicionou-se gota a gota BrCN (3,0 g; 0,028 mol) dissolvido em DMSO (40 ml). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 3 horas e depois verteu-se em água (250 ml). Formou-se um precipitado durante a noite o qual foi recolhido e lavado com água e depois secou-se para proporcionar 4,0 g de um sólido. Concentrou-se a camada aquosa até se obter um líquido que foi diluído com água (150 ml) e depois extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto de acetato de etilo utilizando água, secou-se ( $MgSO_4$ ) e concentrou-se para proporcionar um líquido. Removeu-se o líquido com éter/metanol e adicionou-se uma solução etérea de HCL para precipitar 1,4 g de um sólido. Converteu-se esse sólido na base livre tendo-se obtido 800 mg de 4-(5-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo no estado sólido.

**b. 5-cloro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol**

A uma solução agitada de 4-(5-cloro-1H-indazol-3-



-ii)-1-piperazina-carbonitrilo do Exemplo 36a em THF (175 ml), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota uma solução de hidreto de alumínio-lítio (20 ml; 0,02 mol de uma solução de hidreto de alumínio-lítio 1M em THF). Depois de terminada a adição aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo e agitou-se durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção em banho de gelo e destruiu-se o excesso de hidreto de alumínio-lítio adicionando gota a gota uma quantidade de água (15 ml). Filtrou-se o produto através de um funil de vidro contendo um granulado grosso e lavou-se o produto da filtração muito bem com THF. Concentrou-se o filtrado para proporcionar uma composição bifásica de água/óleo (7,5 g). Fez-se a repartição entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e água e extraiu-se a camada aquosa novamente com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  adicionando uma pequena quantidade de uma solução saturada de NaCl. Lavou-se com água os extractos de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  combinados, e secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e concentrou-se para proporcionar 3,2 g de um sólido, p.f. 60-62° C. Purificou-se o sólido por CLER preliminar (Waters Associates Prep, LC/System 500, 2 colunas de gel de sílica, fazendo a eluição com 20% de metanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 1,9 g de produto. Fez-se a recristalização de uma pequena quantidade a partir de tolueno e depois recolheu-se, lavou-se com hexano tendo-se obtido 5-cloro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 178-180° C no estado sólido.

**ANÁLISE:**

|  |        |       |        |
|--|--------|-------|--------|
| Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}$ : | 55.81% | 5.55% | 23.64% |
| Encontrado :   | 55.28% | 5.41% | 22.83% |

**EXEMPLO 37**

cloridrato de 3-4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil-1-piperazinil]-5-cloro-1H-indazol

Durante 4,5 horas agitou-se à temperatura de 75° C uma mistura de 5-cloro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (1,9 g; 0,008 mol), de 1,1-bis(4-fluoro-fenil)-4-metil-sulfonil-oxi-butano (2,7 g; 0,008 mol) e de dimetil-formamida (DMF) [75 ml] sob uma atmosfera de azoto. Verteu-se em água a solução arrefecida e extraiu-se a mistura aquosa utilizando acetato de etilo. Lavou



-se com água o extracto de acetato de etilo, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 4,3 g de um óleo. Purificou-se uma amostra por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500, utilizando 2 colunas de gel de sílica e utilizando como eluente 2% de dietil-amina/acetato de etilo) para proporcionar 2,2 g de uma goma. Dissolveu-se essa foma em etanol absoluto (60 ml) e adicionou-se-lhe uma solução etérea de HCL até a solução ficar ácida. Observou-se o início da precipitação de um sólido a partir da solução agitada decorridos 5 minutos após a adição. Recolheu-se a mistura e secou-se para proporcionar 2,0 g (49%) de sal cloridrato. Esse sólido recristalizou a partir de etanol/éter para proporcionar 1,7 g (41%) de cloridrato de 3-[4-(4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil-1-piperazinil)-5-cloro-1H-indazol, p.f. 225-227° C.

**ANÁLISE:**

|   |          |         |          |
|---|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{27}H_{28}ClF_2N_4 \cdot HCl$ : | 62.66% C | 5.46% H | 10.83% N |
| Encontrado :                                      | 62.82% C | 5.43% H | 10.71% N |

**EXEMPLO 38**

**a. hidrazida de ácido 2,4-di-cloro-benzóico**

A uma solução agitada de 2,4-di-cloro-benzoato de etilo (517 g; 236 mol) em etanol absoluto (1,6 l), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota mono-hidrato de hidrazina (675; 697 g; 13,9 mol) durante um período de 1 hora. Decorridos 10 minutos após se ter completado a adição o produto começou a decantar na solução mas manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante mais 1,5 horas e depois deixou-se em repouso durante a noite. Arrefeceu-se a mistura para uma temperatura compreendida entre 0° C e 10° C em banho de gelo/sal e depois filtrou-se. Lavou-se o sólido resultante com etanol frio e depois secou-se esse sólido, e pesou-se tendo-se obtido 438,5 g (91%) da hidrazida desejada. Concentrou-se o filtrado para proporcionar um sólido húmido que foi diluído com água e depois filtrou-se, secou-se e pesou-se tendo-se obtido 36,5 g de hidrazida de ácido 2,4-di-cloro-benzóico de. Obteve-se uma produção total de 475 g (98%).

b. 2-fenil-sulfonil-hidrazida de ácido 2,4-diclorobenzóico

A uma mistura agitada de hidrazida de ácido 2,4-di-cloro-benzóico (470 g; 2,29 mol) do Exemplo 38a em piridina seca (3,3 l), sob uma atmosfera de azoto, arrefecida para a temperatura de 0° C com um banho de gelo/sal, adicionou-se gota a gota cloreto de benzeno-sulfonilo (396,0 g; 2,29 mol) de tal modo que a temperatura de reacção não ultrapassou 12° C. Depois de se completar a adição agitou-se a mistura de reacção durante 4 horas à temperatura ambiente. Removeu-se a maior parte da piridina in vacuo e verteu-se o líquido espesso resultante em gelo/HCL. Recolheu-se por filtração o sólido formado e depois lavou-se muito bem com água e secou-se para proporcionar um sólido. Esse sólido recristalizou a partir de álcool isopropílico para proporcionar 699,0 g (88%) de um sólido branco. Fez-se a recristalização de uma amostra de 5,0 g duas vezes a partir de álcool isopropílico para proporcionar 3,1 g de 2-fenil-sulfonil-hidrazida de ácido 2,4-diclorobenzóico, p.f. 168-170° C.

ANÁLISE:

|  |          |         |         |
|--|----------|---------|---------|
| Calculado para $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3S$ : | 45.23% C | 2.92% H | 8.11% N |
| Encontrado:                                | 45.18% C | 2.81% H | 8.11% N |

c.  $\alpha$ -cloro-2,4-di-cloro-benzaldeído-2-fenil-sulfonil-hidrazona

Durante 21 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 2,4-di-cloro-benzoato de 2-fenil-sulfonil-hidrazida (600,0 g; 1,74 mol) e de cloreto tinilo (2,0 l) e depois deixou-se em repouso durante 65 horas. Destilou-se cerca de metade do cloreto de tionilo removendo-o da mistura de reacção e depois verteu-se em hexano a mistura arrefecida. Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se muito bem com hexano tendo-se obtido 480,0 g (76%). Esse lote recristalizou a partir de tolueno para proporcionar 430,0 g (60%). Fez-se a recristalização de uma amostra de 5,0 g duas vezes a partir de tolueno (utilizando carvão descolorante) para proporcionar 2,9 g (40%) de  $\alpha$ -cloro-2,4-di-cloro-benzaldeído-2-fenil-sulfonil-hidrazona, p.f. 135-137° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{13}H_9Cl_2N_2O_2S$ : 42.94% C 2.49% H 7.70% N

Encontrado : 43.19% C 2.44% H 7.63% N

d. 1- $\left\{ \left[ \text{(fenil-sulfonil)hidrazono} \right] \text{(2,4-dicloro-fenil)metil} \right\}$ -4-  
-metil-piperazina

A uma solução agitada de -cloro-2,4-di-cloro-benzaldeído-2-fenil-sulfonil-hidrazona (455,0 g; 1,17 mol) de Exemplo 38 c em tetra-hidrofurano (THF) (2,3 l), sob uma atmosfera de azoto, arrefecida para a temperatura de 4° C em banho de gelo/sal, adicionou-se gota a gota 1-metil-piperazina (258,0 g; 2,57 mol). Depois de se ter completado a adição removeu-se o banho e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 5 horas e depois deixou-se em repouso durante a noite (cerca de 16 horas). Arrefeceu-se a mistura de reacção novamente com um banho de gelo e depois filtrou-se. Lavou-se muito bem o resíduo da filtração utilizando THF frio e depois concentrou-se o filtrado para proporcionar 186,0 g de um óleo. Triturou-se esse óleo com  $CH_3CN$  e filtrou-se. Lavou-se o resíduo da filtração utilizando  $CH_3CN$  e concentrou-se o filtrado para proporcionar 120,0 g (25%) de um sólido. Fez-se a recristalização de uma amostra de 5,0 g duas vezes a partir de álcool isopropílico para proporcionar 3,2 g de 1- $\left\{ \left[ \text{(fenil-sulfonil)hidrazono} \right] \text{(2,4-dicloro-fenil)metil} \right\}$ -4-metil-piperazina, p.f. 174-176° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O_2S$ : 50.59% C 4.72% H 13.11% N

Encontrado : 60.56% C 4.71% H 13.09% N

e. 3-(4-metil-1-piperazinil)-6-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol

Durante 6 horas agitou-se ao refluxo, sob uma atmosfera de azoto uma mistura de 1- $\left\{ \left[ \text{(fenil-sulfonil)hidrazono} \right] \text{(2,4-di-cloro-fenil)metil} \right\}$ -4-metil-piperazina (10,0 g; 0,234 mol) do Exemplo 38 d, de carbonato de potássio (3,9; 0,0281 mol), de cobre-bronze (700 mg) e de dimetil-formamida (100 ml). Verteu-se em água a mistura arrefecida e adicionou-se-lhe acetato de etilo. Agitou-se vigorosamente a mistura bifásica durante 10

minutos e depois filtrou-se através de "celite". Lavou-se o resíduo da filtração muito bem com acetato de etilo e fez-se a separação das duas fases do filtrado. Extraíu-se a camada aquosa com mais acetato de etilo e lavou-se com água os extractos orgânicos de acetato de etilo combinados, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 6,5 g de um resíduo oleoso. Purificou-se a amostra por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500, utilizando 2 colunas de gel de sílica e utilizando como eluente 5% de metanol/ $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar 4,4 g (48%) de um sólido. Esse sólido recristalizou a partir de álcool isopropílico tendo-se obtido 3,7 g e depois, numa recristalização posterior a partir de álcool isopropílico e com tratamento com carvão decolorante, obteve-se 3,2 g (35%) de 3-(4-metil-1-piperazinil)-6-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol, p.f. 139-141° C.

**ANÁLISE:**

|  |          |         |          |
|--|----------|---------|----------|
| Calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2S$ : | 55.31% C | 4.90% H | 14.35% N |
| Encontrado:                              | 55.38% C | 4.86% H | 14.34% N |

**EXEMPLO 39**

**a. 4-(6-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo**

A uma mistura agitada de 3-(4-metil-1-piperazinil)-6-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol do Exemplo 38a (352,0 g; 0,99 mol) e de dimetil-sulfóxido (2,3 l), adicionou-se gota a gota brometo de cianogénico (96,4 g; 0,910 mol) dissolvido em (700 ml). Depois de se completar a adição agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora, sob uma atmosfera de azoto. Repartiu-se a mistura entre água e acetato de etilo e depois concentrou-se a fase orgânica tendo-se obtido um sólido único. Removeu-se a água residual existente naquele sólido, por destilação azeotrópica com tolueno. O sólido pastoso resultante foi triturado com tolueno quente e depois isolou-se o produto por filtração para proporcionar 198,0 g de um sólido. Fez-se a recristalização de uma amostra de 5,0 g a partir de álcool isopropílico para proporcionar 4,0 g de produto. Uma re-

~~CONFIDENTIAL~~

cristalização posterior a partir de álcool isopropílico (com carvão descolorante) proporcionou 3,4 g (37%) 4-(6-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo, p.f. 179-181° C.

b. 6-cloro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol

A uma suspensão agitada de 4-(6-cloro-1-fenil-sulfonil-1H-indazol-3-il)-1-piperazina-carbonitrilo (192,5 g; 0,497 mol) do Exemplo 39 a, em tetra-hidrofurano seco (THF) (3,5 l), sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota  $\text{LiAlH}_4$  (958 ml de uma solução 1,0 M de  $\text{LiAlH}_4$  em THF; 0,958 mol). Depois de se completar a adição aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo e agitou-se durante 4 horas sob uma atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a mistura de reacção para a temperatura de 4° C em banho de gelo/sal e destruiu-se o excesso de  $\text{LiAlH}_4$  adicionando água cuidadosamente, gota a gota. Agitou-se a mistura vigorosamente durante mais 30 minutos e depois filtrou-se através de um funil de vidro contendo um granulado grosso. Lavou-se o residuo da filtração muito bem, por três vezes, com porções de 500 ml de THF e depois lacou-se duas vezes com metanol e concentrou-se o filtrado para proporcionar 151,0 g de uma goma. A trituração com éter proporcionou um sólido que depois de recolhido foi seco para proporcionar 75,0 g (66%) do indazol desejado. Fez-se a recristalização de uma amostra de 4,0 g a partir de tolueno para proporcionar 3,2 g de produto o qual recristalizou novamente a partir do tolueno (utilizando carvão descolorante) para proporcionar 2,1 g (35%) de 6-cloro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 135-137° C.

ANÁLISE:

|   |         |        |         |
|---|---------|--------|---------|
| Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$ : | 55.82%C | 5.54%H | 23.67%N |
| Encontrado:   | 55.91%C | 5.54%H | 23.41%N |

EXEMPLO 40

3-4-[4,4-bis(fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil-6-cloro-1H-indazol

Durante 4,5 horas agitou-se ao refluxo, sob uma

~~SECRET~~

atmosfera de azoto, uma mistura de 6-cloro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (2,5 g; 0,0106 mol) do Exemplo 39b, de 1,1-bis(4(4-fluoro-fenil)-1-metil-sulfonil-oxi-butano (4,0 g; 0,0116 mol), de carbonato de potássio (1,9 g; 0,0137 mol) e de CH<sub>3</sub>CN (100 ml). Filtrou-se a mistura de reacção e lavou-se o residuo da filtração muito bem com CH<sub>3</sub>N. Concentrou-se o filtrado para se obter um residuo oleoso o qual foi repartido entre água e acetato de etilo. Lavou-se com água o extracto de acetato de etilo, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se para proporcionar 6,0 g de um óleo. Purificou-se esse óleo por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500 a utilizando 2 colunas de gel de sílica e fazendo a eluição com 4% de metanol/CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>) para proporcionar 3,3 g de um sólido. Removeu-se o composto com acetato de etilo (90 ml) e adicionou-se-lhe ácido fumárico (0,81 g). Agitou-se a mistura ao refluxo, suavemente, durante 45 minutos e depois à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Recolheu-se o sólido resultante e secou-se para proporcionar 3,4 g de produto. Combinou-se esta quantidade com outra amostra (total de 5,0 g) e duas recristalizações consecutivas a partir de etanol absoluto proporcionaram 3,0 g (22%) de hemifumarato de 3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-6-cloro-1H-indazol, p.f. 202-204°C.

**ANÁLISE:**

Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>·0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

64.61% C    5.43% H    10.40% N

Encontrado :

64.59% C    5.43% H    10.39% N

**EXEMPLO 41**

cloridrato de 1-benzoil-3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-6-cloro-1H-indazol

Durante 1,25 horas aqueceu-se em banho de vapor, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-6-cloro-1H-indazol (2,6 g; 0,0054 mol) do Exemplo 40 e de cloreto de benzoilo (18,2 g; 0,1295 mol). Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e diluiu-se com éter anidro (200 ml). Filtrou-se o produto e lavou-se muito bem com éter e depois secou-se para proporcionar 2,8 g de um só-

~~CONFIDENTIAL~~

lido. Duas recristalizações a partir de etanol absoluto proporcionaram 1,8 g (53%) de cloridrato de 1-benzoil-3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-6-cloro-1H-indazol, p.f. 228-230° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{34}H_{31}ClF_2N_4O.HCl$ : 65.70%C 5.19%H 9.01%N

Encontrado : 66.16%C 5.16%H 9.03%N

**EXEMPLO 42**

fumarato de 3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-5-metoxi-1H-indazol

Durante 18 horas agitou-se à temperatura de 65°C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 5-metoxi-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (2,0 g; 0,0086 mol), de carbonato de potássio (1,5 g; 0,00109 mol), de 1,1-bis(4-fluoro-fenil)-4-metano-sulfonil-butano (2,9 g; 0,0086 mol) e de dimetil-formamida (DMF) [50 ml]. Verteu-se em água a mistura arrefecida e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o extracto orgânico com uma solução salina, secou-se com  $MgSO_4$  e concentrou-se para proporcionar 5,0 g de um óleo. Purificou-se esse óleo por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 500a, utilizando 2 colunas de gel de sílica e fazendo a eluição com 3% de metanol/ $CH_2L_2$ ), para proporcionar 1,8 g de um sólido o qual foi combinado com 1,3 g de uma amostra adicional. Dissolveu-se uma amostra de 2,0 g em etanol absoluto (50 ml) e adicionou-se ácido fumárico (0,54 g). Aqueceu-se a solução em banho de vapor durante 10 minutos e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Recolheu-se o sólido resultante e secou-se para proporcionar 1,9 g (34%) de produto. A recristalização a partir de etanol absoluto e de éter anidro proporcionou 1,4 g (25%) de fumarato de 3-4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil-5-metoxi-2H-indazol, p.f. 193-195° C

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{28}H_{30}F_2N_4O.C_4H_4O_4$ : 64.85%C 5.78%H 9.45%N

Encontrado : 64.38%C 5.64%H 9.32%N

EXEMPLO 43

6-fluoro-3-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)propil)-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 4 horas agitou-se à temperatura de 75° C, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 6-fluoro-3-(1-piperazinil)-1H-indazol (4,8 g; 0,0218 mol), de 3-(3-cloro-propil)-6-fluoro-1,2-benzisoxazol (5,1 g; 0,0240 mol), de carbonato de potássio (3,6 g; 0,0262 mol) e de DMF (100 ml). Manteve-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 48 horas e depois verteu-se em água. Extraíu-se a mistura aquosa com acetato de etile e lavou-se o extracto orgânico com água, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se para proporcionar 9,8 g de um sólido húmido. Purificou-se uma amostra por CLER preliminar (Waters Associates Prep. LC/System 50 a, utilizando 2 colunas de gel de sílica e fazendo a eluição com 6% de metanol (CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>) para proporcionar 2,1 g (24%) de 6-fluoro-3-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)propil)-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 170-172° C.

ANÁLISE:

|   |         |        |         |
|---|---------|--------|---------|
| Calculado para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O: | 63.47%C | 5.33%H | 17.62%N |
| Encontrado :  | 63.04%C | 5.34%H | 17.47%N |

EXEMPLO 44

cloridrato de 1-benzoil-3-(4-(4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil)-1-piperazinil)-6-fluoro-1H-indazol

Durante 2 horas aqueceu-se em banho de vapor, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 3-(4-(4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil)-1-piperazinil)-6-fluoro-1H-indazol (3,7 g; 0,008 mol) do Exemplo 36 e de cloreto de benzoilo (18,2 g; 0,129 mol). Arrefeceu-se a mistura de reacção para a temperatura ambiente e diluiu-se o resíduo oleoso com éter. Isolou-se o produto por filtração no vácuo e lavou-se bem o resíduo da filtração utilizando éter tendo-se obtido 4,1 g de um sólido. O produto recristalizou duas vezes a partir de etanol para proporcionar 2,7 g (50%) de cloridrato de 1-benzoil-3-(4-(4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil)-1-

-piperazinil-6-fluoro-1H-indazol, p.f. 236-238° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{34}H_{31}F_3N_4 \cdot HCl$ : 67.49%C 5.33%H 9.26%N

Encontrado: 67.24%C 5.08%H 9.15%N

**EXEMPLO 45**

cloridrato de 1-benzoil-3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-1H-indazol

Durante 2 horas aqueceu-se em banho de vapor, sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 3-{4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil}-1H-indazol do Exemplo 31 (4,0 g; 0,0090 mol) e de cloreto de benzoil (24,2 g; 0,1723 mol). Triturou-se o resíduo oleoso com éter anidro e depois filtrou-se. Secou-se o produto para proporcionar 5,2 g de um sólido. Duas recristalizações consecutivas a partir de etanol absoluto proporcionaram 4,0 g (75%) de cloridrato de 1-benzoil-3-4-[4,4-bis(4-fluoro-fenil)butil]-1-piperazinil-1H-indazol, p.f. 229-231° C.

**ANÁLISE:**

Calculado para  $C_{34}H_{32}F_2N_4O \cdot HCl$ : 69.54%C 5.68%H 9.54%N

Encontrado: 69.61%C 5.63%H 9.52%N

**EXEMPLO 46**

cloridrato de 5-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol

Durante 6 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 3-(4-metil-1-piperazinil)-5-bromo-1-fenil-sulfonil)-1H-indazol (8,0 g; 0,0184 mol) do Exemplo 4 c, de KOH triturado (1,6 g; 0,0294 mol) e de tetra-hidrofurano (THF) [150 ml]. Filtrou-se a mistura de reacção arrefecida e lavou-se muito bem o resíduo da filtração utilizando THF recente. Concentrou-se o filtrado para proporcionar um resíduo oleoso o qual foi diluído com água (100 ml). Extraíu-se a mistura aquosa com acetato de etilo e concentrou-se para proporcionar 4,4 g de um sólido. Extraíu-se esse sólido com éter anidro e com uma quantidade mínima de metanol.

Após a filtração e rejeição de algumas substâncias em pequenas partículas, agitou-se a solução vigorosamente ao mesmo tempo que se adicionava uma solução de etanolica de HCL. Logo que a mistura ficou ácida formou-se um sólido que foi recolhido por filtração. Secou-se o produto numa estufa de vácuo durante a noite para proporcionar 4,8 g de um sólido. Esse produto recristalizou a partir de etanol/éter para proporcionar 3,5 g. A recristalização posterior a partir de etanol proporcionou 2,0 g (33%) de cloridrato de 5-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol, p.f. 271-273° C.

ANÁLISE:

Calculado para  $C_{12}H_{15}BrN_4 \cdot HCl$ : 43,46%C 4,86%H 16,89%N

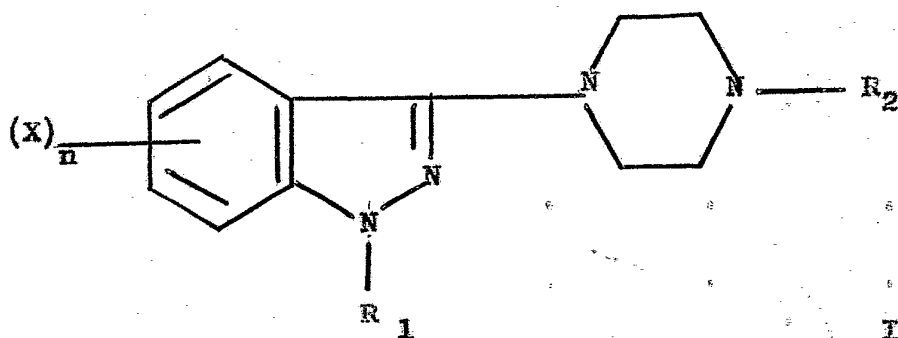
Encontrado: 43,65%C 4,83%H 16,85%N

~~SECRET~~

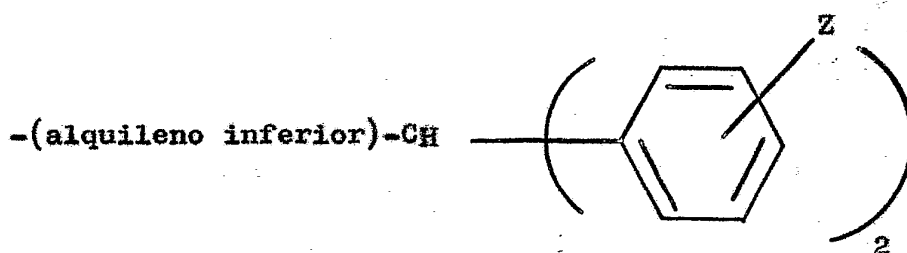
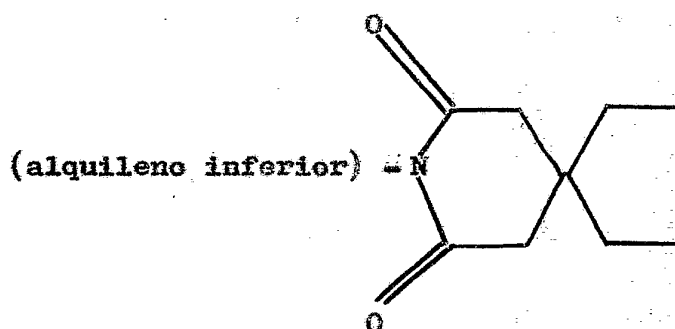
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

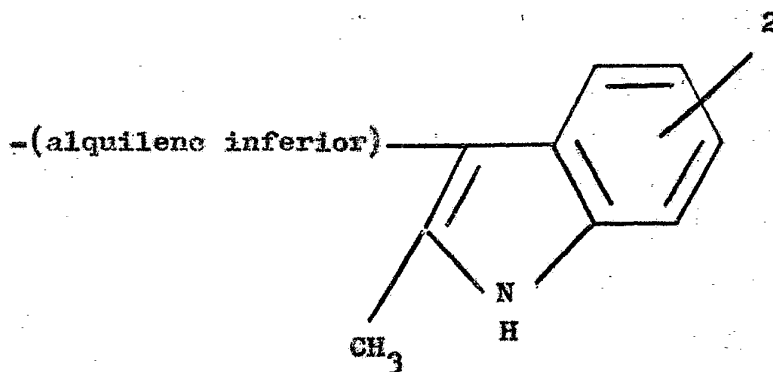
Processo para a preparação de um composto de fórmula I



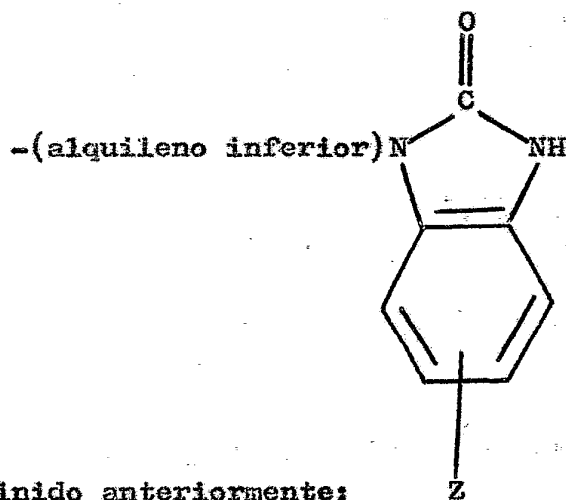
em que  $R_1$  é hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, acilo, ciclo-alquilo-alquileno inferior ou alquileno inferior, ou fenil-sulfonilo; e  $R_2$  é hidrogénio, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior da fórmula  $-(\text{alquileno inferior})-\text{OH}$ , aril-alquilo inferior, acilo, ciclo-alquil-alquileno inferior,



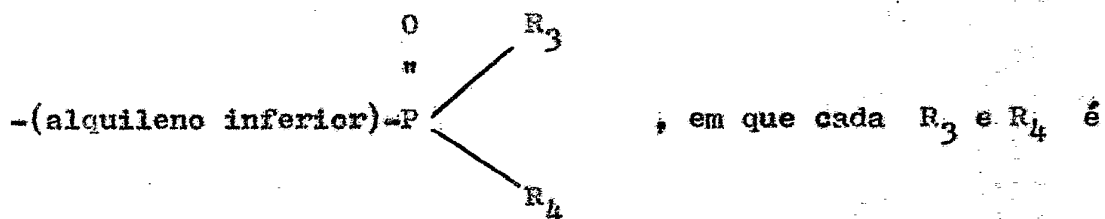
em que Z é seleccionado entre hidrogénio, halogéneo, alco-  
xi inferior,  $CF_3$ ,  $NO_2$  e  $NH_2$ ;



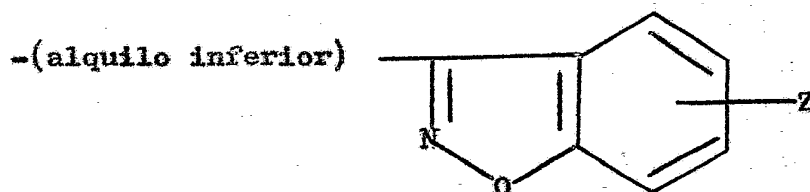
em que Z é como definido anteriormente;



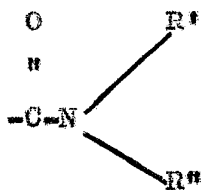
em que Z é como definido anteriormente;



independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;



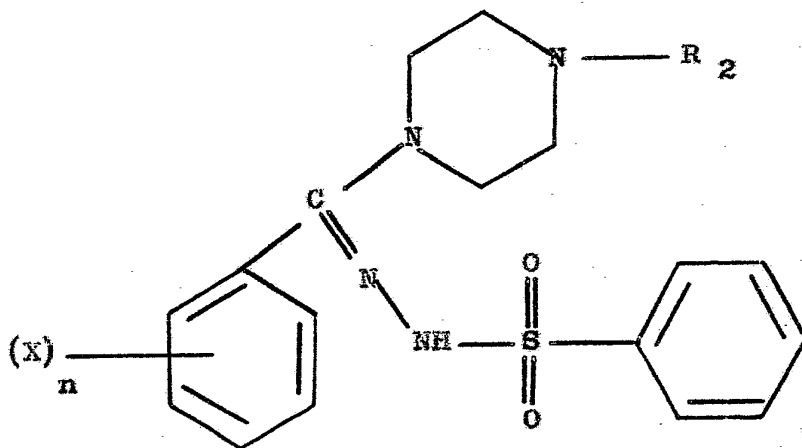
em que Z é como definido anteriormente;



em que cada R' e R'' é independentemente

hidrogênio e alquilo inferior; X é hidrogênio, alquilo inferior, hidroxilo, halogênio, e alquilo inferior; X é hidrogênio, alquilo inferior, hidroxilo, halogênio, alcoxi inferior, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> e NH<sub>2</sub>; n é um número inteiro de 1 a 4, com a condição de R<sub>2</sub> não ser alquilo inferior quando R<sub>1</sub> é hidrogênio, ou acilo e X é cloro; os seus de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis; quando aplicável os seus isômeros ópticos e geométricos e as suas misturas racêmicas, caracterizado por

a) se condensar um composto da fórmula VIII



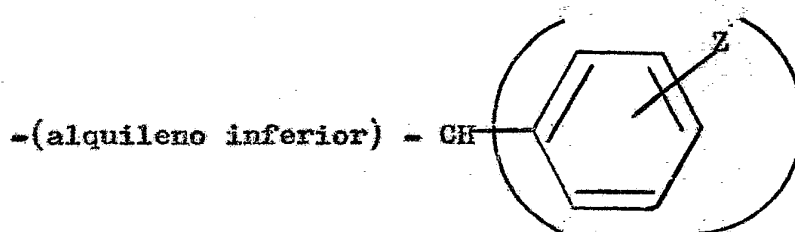
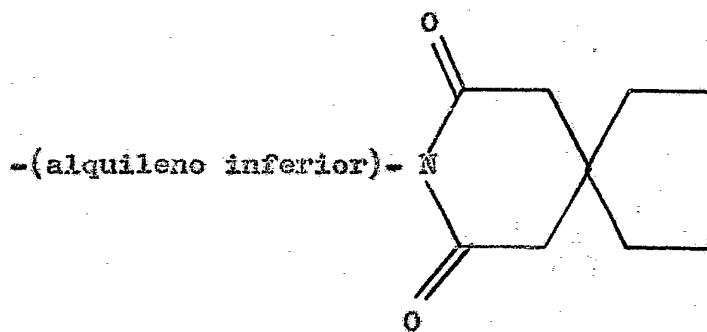
VIII

em que R<sub>2</sub> é alquilo inferior e X e n são como definido, para formar um composto da fórmula I, em que R<sub>1</sub> é fenil-sulfonilo e R<sub>2</sub> é alquilo inferior,

b) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I como obtido no passo a) anterior com um halocianeto para formar um composto da fórmula I em que R<sub>2</sub> é CN; e se reduzir o composto obtido com um hidreto metálico para formar um composto da fórmula I, em que X e n são como definido e R<sub>1</sub>

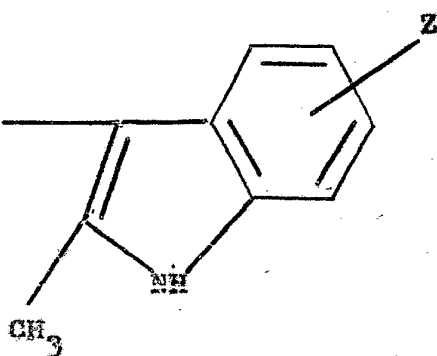
e  $R_2$  são ambos hidrogénio, ou

- c) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I como obtido no passo a) anterior, com uma base forte para formar um composto da fórmula I em que X e n são como definido,  $R_1$  é hidrogénio e  $R_2$  é alquilo inferior,
- d) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I como obtido no passo c) com um halocianeto para formar um composto da fórmula I em que X e n são como definido anteriormente,  $R_1$  é hidrogénio e  $R_2$  é CN, e se reduzir o composto obtido com um hidreto metálico para formar um composto da fórmula I, em que X e n são como definido anteriormente e  $R_1$  e  $R_2$  são ambos hidrogénio,
- e) se fazer reagir um composto da fórmula I, em que X e n são como definido, e  $R_1$  e  $R_2$  são ambos hidrogénio, com um composto da fórmula  $R_2Y$ , em que Y é cloro ou bromo e  $R_2$  é hidroxi-alquilo inferior, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, ciclo-alquil-alquileno inferior ou um radical das fórmulas

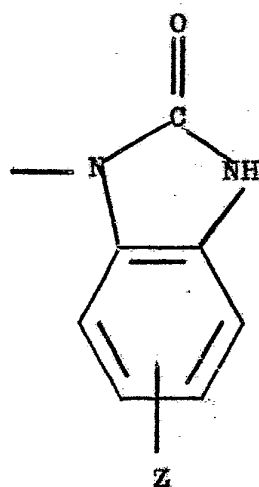


2

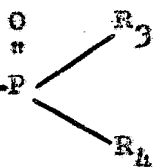
-(alquileo inferior)-



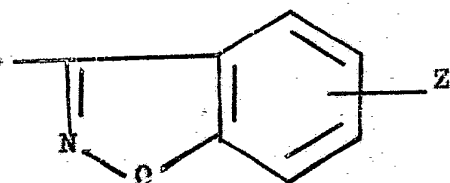
-(alquileo inferior)



-(alquileo inferior)-P

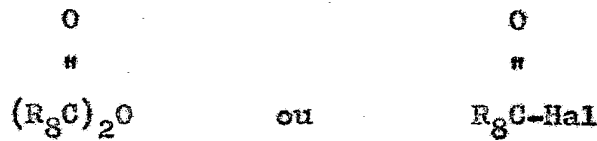


-(alquileo inferior)-



para formar um composto da fórmula I em que  $K$  e  $n$  são como definido,  $R_1$  é hidrogénio e  $R_2$  é como definido anteriormente,

- f) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I em que  $K$  e  $n$  são como definido,  $R_1$  é hidrogénio e  $R_2$  é alquilo inferior, com um composto da fórmula

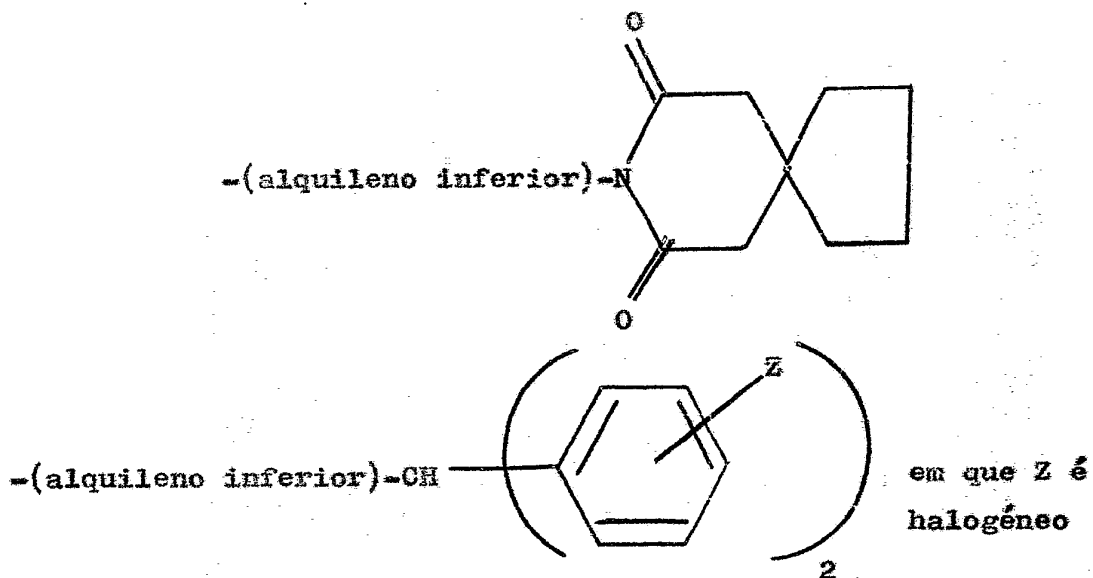


na qual Hal é cloro ou bromo e  $\text{R}_3$  é alquilo inferior ou arilo, para formar um composto da fórmula I, em que X e n são como definido,  $\text{R}_1$  é o grupo  $\text{R}_3\text{CO}$  e  $\text{R}_2$  é alquilo inferior,

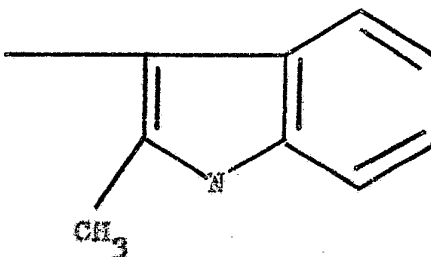
- g) se fazer reagir opcionalmente um composto da fórmula I em que X e n são como definido,  $\text{R}_1$  é hidrogénio e  $\text{R}_2$  é alquilo inferior com um composto da fórmula  $\text{R}_1\text{Hal}$  em que Hal é cloro ou bromo, e  $\text{R}_1$  é alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou ciclo-alquil-alquilo inferior para formar um composto da fórmula I em que X e n são como definido,  $\text{R}_1$  é como definido anteriormente e  $\text{R}_2$  é alquilo inferior.

- 25 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que  $\text{R}_1$  é hidrogénio, alquilo inferior, acilo ou ciclo-alquil-alquilenos inferior e  $\text{R}_2$  é hidrogénio, alquil inferior-hidroxi-alquilo inferior ou um composto das fórmulas

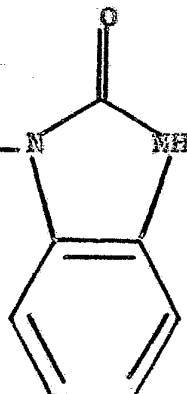


-(alquileo inferior)



ou

-(alquileo inferior)



X é hidrogênio, alcoxi inferior ou halogênio, e n é 1.

- 3<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se obter um composto em que R<sub>1</sub> é hidrogênio, metilo, etilo, acetilo, benzoilo ou ciclo-propil-metilo.

- 4<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol ou um seu sal de adição farmacologicamente aceitável.

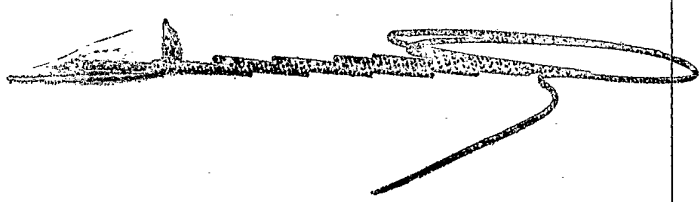
- 5<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 1-etil-3-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indazol ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável.

- 6<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1,

= 7<sup>a</sup> =



caracterizado por se obter 3-(1-piperazinil)-1H-indazol ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 8-[4-[1-(1H-indazol-3-il)-4-piperazinil]butil-8-azaspiro[4,5]decano-7,9-diona ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 3-[4-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-1-piperazinil]-1H-indazol ou um seu sal de adição farmacêuticamente aceitável.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 3-[4-[3-(2-metilindol-3-il)propil]-1-piperazinil]-1H-indazol ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 6-fluoro-3-[4-[3-(1,3-di-hidro-2-oxo-2H-benzimidazol-1-il)propil]-1-piperazinil]-1H-indazol ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

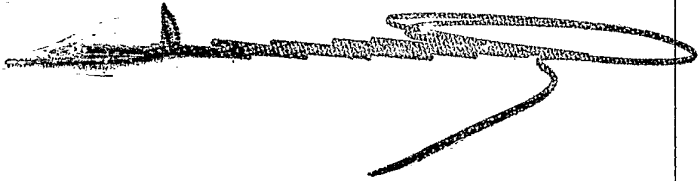
- 11ª -

Processo para a preparação farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I quando preparado de acordo com a reivindicação 1.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 11 de Setembro de 1989, sob o Número de série 405,161.

Lisboa, 10 de Setembro de 1990  
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

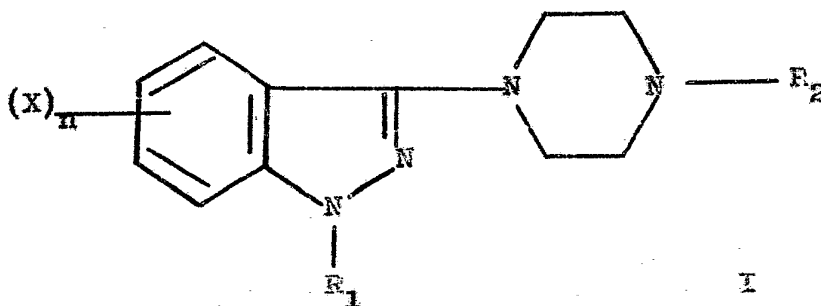
A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a cursive name.



RESUMO

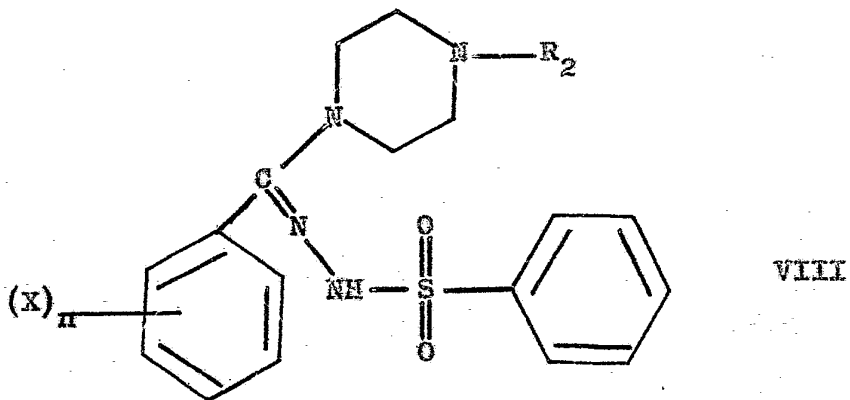
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 3-(1-SUBSTITUÍDOS-4-PIPERAZI-  
NIL)-1H-INDAZOIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a  
preparação de um composto de fórmula I

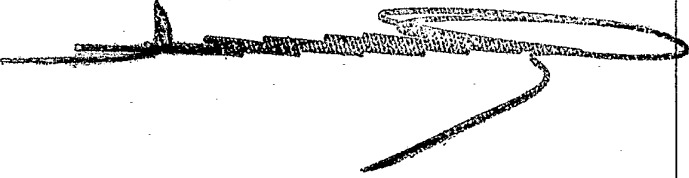


dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis  
e quando aplicável dos seus isômeros ópticos e geométricos e  
as suas misturas racêmicas, que compreende nomeadamente

a) condensar-se ium composto da fórmula VIII



por formar um composto da fórmula I, em que R<sub>1</sub> é fenil-  
-sulfonilo e R<sub>2</sub> é alquilo inferior,

- 
- b) fazer-se reagir opcionalmente um composto da fórmula I como obtido no passo a) anterior com um halocianeto para formar um composto da fórmula I em que  $R_2$  é CN, e reduzir-se o composto obtido com um hidreto metálico para formar um composto da fórmula I, em que X e n são como definido e  $R_1$  e  $R_2$  são ambos hidrogénio; ou
- c) fazer-se reagir opcionalmente um composto da fórmula I como obtido no passo a) anterior, com uma base forte para formar um composto da fórmula I em que  $R_1$  é hidrogénio e  $R_2$  é alquilo inferior.
- •  
•