



ESPAÑA

(19) ES	(21) NÚMERO 453176	(10) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO P 26 19 164.0	(32) FECHA 30 abril 1976	(33) PAIS Alemania
---	---------------------------------	---------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDAZOLIL-(4)- OXI-PROPANOLAMINA".

(71) SOLICITANTE (S) Boehringer Mannheim GmbH
--

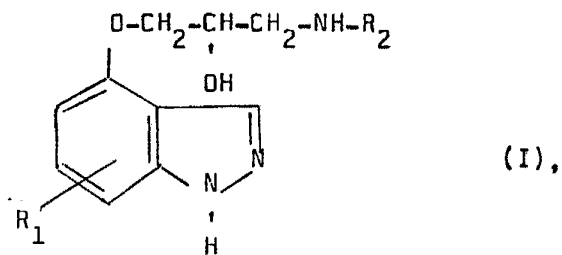
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mannheim-Waldhof, (Alemania)

(72) INVENTOR (ES) Dr.phil.Fritz Wiedemann, Dr.rer.nat. Wolfgang Kampe, Dr. rer.nat. Max Thiel, Dr.med.vet. Wolfgang Bartsch y Dr. med. Egon Roesch.
--

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. Carlos Fernández Candelas.

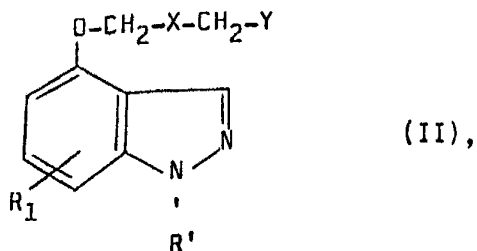
El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas indazolil-(4)-oxi-propanolaminas de la fórmula general I



5 en la que R₁ significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior y R₂ significa un grupo alcoholo inferior de cadena --
recta o ramificada, que eventualmente puede estar sustituí-
do con un grupo alcoholmercapto inferior;
sus sales fisiológicamente inocuas, para preparados farma--
10 céuticos con un contenido de compuestos de la fórmula gene-
ral I.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimien-
to reivindicado, así como sus sales farmacológicamente compa-
tibles producen una inhibición de β-receptores adrenérgicos
15 y son apropiados por lo tanto para el tratamiento o profila-
xis de enfermedades cardíacas y circulatorias.

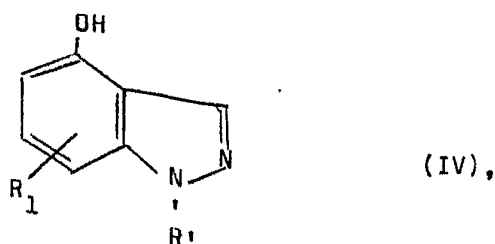
La preparación de los nuevos compuestos está carac-
terizada por el hecho de que, de manera en sí conocida,
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



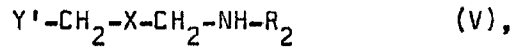
con un compuesto de la fórmula general III



en las que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,
5 R' significa hidrógeno o un grupo acilo, uno de los radicales Y y Z representa un grupo amino y el otro representa un radical reactivo, y X significa el grupo $>C=O$ o $>CH-A$, - en donde A puede ser un grupo hidroxilo o también juntamente con Y un átomo de oxígeno;
10 o b) se hace reaccionar un 4-hidroxi-indazol de la fórmula general IV



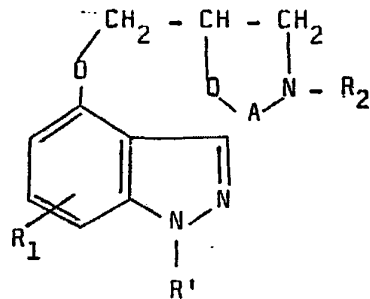
en la que R_1 y R' tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de la fórmula general V



en la que X y R₂ tienen los significados arriba indicados e Y' representa un radical reactivo; o

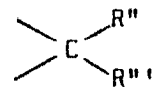
c) se saponifica un compuesto de la fórmula general VI

5



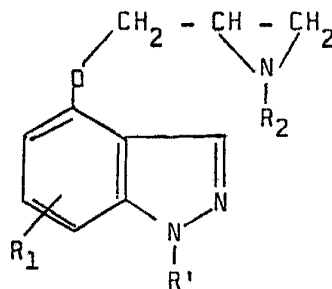
(VI),

en la que R', R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados y A representa el grupo >C=O o



de R'' y R''' significan hidrógeno, alcoholo inferior o arilo, o un compuesto de la fórmula general VII

10



(VII),

en la que R', R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados; después de la reacción se separa el grupo protector R' eventualmente presente, así como, en el caso en que X signifique el grupo >C=O , se reduce éste, y eventualmente los -

compuestos de la fórmula general I, obtenidos de este modo, se transforman en sus sales farmacológicamente compatibles.

Los grupos alcohilo inferiores del sustituyente - R₁ pueden contener 1 a 4 átomos de carbono; se prefiere el grupo metilo.

Los grupos alcohilo inferiores del sustituyente - R₂ pueden contener 1 a 5 átomos de carbono; se prefieren los grupos isopropilo y butilo terciario.

Los grupos alcohilmercapto inferiores pueden contener 1-3 átomos de carbono; se prefiere el grupo metilmercapto.

Como "acilo" del grupo protector R' han de entenderse radicales con 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente los radicales acetilo o benzoílo.

Radicales reactivos Y, Y' y Z en los compuestos - de las fórmulas II, III y V son especialmente radicales ácidos, por ejemplo hidrácidos halogenados y ácidos sulfónicos.

Los compuestos de la fórmula general II son nuevos. Son obtenidos según métodos conocidos, por ejemplo a partir de 4-hidroxi-indazoles por reacción con compuestos reactivos de la fórmula general VIII



en la que Y, Y' y X tienen los significados arriba indicados.

Los modos de procedimiento según el invento se -- llevan a cabo convenientemente en un disolvente orgánico -- inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo tolueno,

dioxano, etilenglicoldimetiléter, etanol, n-butanol o dimetilformamida, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo también después de mezclar los componentes de la reacción, dejando reposar a la temperatura ambiente o calentando.

La reacción de los compuestos de la fórmula IV -- con las sustancias de la fórmula V, según el modo de procedimiento b), se efectúa convenientemente excluyendo el oxígeno en presencia de un aceptador de ácidos. No obstante, se puede emplear también una sal de metal alcalino del compuesto hidroxílico de la fórmula IV.

La preparación de los compuestos de la fórmula general VI o VII se realiza según métodos en sí conocidos. -- Así, por ejemplo, compuestos de la fórmula general VI se obtienen por reacción de 4-hidroxi-indazoles de la fórmula general IV con ésteres reactivos de 5-hidroxi-metil-oxazolidinas eventualmente sustituidas en posición 2.

Para la preparación de estos ésteres se hacen reaccionar por ejemplo derivados del 2,3-epoxi-propanol, en los que el grupo hidroxilo está eterificado o esterificado con un grupo protector, con aminas H_2NR_2 , los aminoalcoholes obtenidos en tal caso se transforman, por reacción con un reactivo que proporciona el grupo carbonilo, tal como por ejemplo fosgeno o carbonil-bis-imidazol, en las oxazolidin-2-onas, o con aldehidos o cetonas, en las oxazolidinas, después de lo cual se separa el grupo protector, y las 5-hidroximetil-oxazolidinas formadas en tal caso se esterifican con un ácido fuerte. Un grupo protector preferido es el grupo bencilo,

y ácidos fuertes preferidos son ácido metanosulfónico y ácido para-toluenosulfónico.

Los compuestos de la fórmula general VII pueden ser obtenidos a partir de los aliléteres de los compuestos de la fórmula IV pasando por los productos por adición con bromo, por reacción con correspondientes aminas primarias.

La saponificación de los compuestos VI y VII se efectúa en general en un medio que contiene agua, en presencia de ácidos o de bases.

Caso de que R' en las fórmulas II, IV, VI o VII signifique un grupo acilo, éste puede ser separado en condiciones suaves por aminólisis o hidrólisis.

La reducción del grupo $>C=O$, que eventualmente ha de ser llevada a cabo, se efectúa mediante borohidruro de sodio o mediante hidrogenación catalítica con catalizadores de metales nobles.

Para la transformación de los compuestos de la fórmula general I en sus sales farmacológicamente inocuas se hacen reaccionar éstas, preferiblemente en un disolvente orgánico, con la cantidad equivalente de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido benzoico, etc.

Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de manera en sí conocida con sustancias excipientes, sustancias aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas, y son moldeadas por ejemplo como ta-

bletas o grageas o son suspendidas o disueltas en agua o en aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva, con adición de sustancias auxiliares adecuadas.

Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento
5 y sus sales pueden ser administradas por vía enteral o pa--
renteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección
pasa a utilización preferiblemente agua, que contiene los -
aditivos usuales en soluciones de inyección, tales como agen
tes estabilizadores, inductores de disolución o tampones. Ta
10 les aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o citrato,
etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido -
etilen-diaminotetraacético y sus sales no tóxicas), políme-
ros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno)
líquido) para la regulación de la viscosidad. Sustancias ex
15 cipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, manni
ta, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente disper
sos, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido
esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, esteara
to de magnesio, grasas animales y vegetales, y polímeros s^ú
20 lidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles);
preparados apropiados para administración por vía oral pueden
contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcoran
tes.

El invento es explicado con mayor detalle mediante
25 los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1.

1- \bar{I} ndazolil-(4)-oxi \bar{I} -3-isopropilamino-propanol-(2)

12,5 g de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-indazol son calentados a reflujo durante 3 horas en 50 ml de isopropilamina. Se concentra hasta sequedad, el residuo se tritura con éter y se recristaliza en acetato de etilo.

5 Rendimiento: 8,0 g (60% de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 166-167°C.

El 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-indazol utilizado como material de partida, es preparado a través de varias etapas del siguiente modo:

10 a) (3-amino-2-metil-fenil)-benciléter

Por reducción de (2-metil-3-nitro-fenil)-benciléter con hidrato de hidrazina y níquel Raney en metanol se obtiene como producto bruto un aceite verde.

b) (3-acetamino-2-metil-fenil)-benciléter

15 Acetilación del producto arriba descrito con anhídrido de ácido acético en tolueno : cristales incoloros, punto de fusión: 142-143°C (en tolueno)

c) 1-acetil-4-benciloxi-indazol

20 Una mezcla de 64 g de (3-acetamino-2-metil-fenil)-benciléter, 25 g de acetato de sodio, 69 ml de anhídrido de ácido acético, 50 ml de nitrito de isoamilo y 2 litros de tolueno, es agitada a 80-90°C durante 15-20 horas. Después de enfriar a 10°C se filtran con succión las sales y el producto filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. Por trituración del residuo con 300 ml de metanol se obtienen 25 47,5 g de cristales casi incoloros, punto de fusión 97°C.

d) 1-acetil-4-hidroxi-indazol

Por hidrogenólisis del compuesto 4-bencilixílico - en presencia de paladio (al 10%) sobre carbón en metanol a la presión normal : cristales de color beige, punto de fusión 140-142°C (en agua).

5 e) 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-indazol

A 17 g de 1-acetil-4-hidroxi-indazol, disueltos en 200 ml de dimetilsulfóxido absoluto, se añaden con agitación 5 g de una suspensión de hidruro de sodio (al 50-60% en parafina) y, después de terminación del desprendimiento de H₂, 30 g de éster 2,3-epoxipropílico de ácido para-toluenosulfónico en porciones de 10 g cada una. Luego se calienta durante 2 - horas a 60°C, se vierte en 2 litros de agua, se acidifica con ácido acético y se extrae con cloruro de metileno. Se lava - el extracto con agua, después del secado (sobre Na₂SO₄), se trata con tierra de batán y se concentra hasta sequedad en - vacío. El residuo se tritura a -40°C con 100-200 ml de metanol se filtra con succión y se lava posteriormente con metanol. Rendimiento: 12,5 g de cristales incoloros, punto de fusión 83°C.

20 EJEMPLO 2.

1-(indazolil-(4)-oxi)-3-ter.-butilamino-propanol-(2)

12,4 g de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-indazol y 50 ml de ter.-butilamina son puestos en ebullición a reflujo durante 15 horas. Se concentra hasta sequedad, el residuo se tritura con éter y se recristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 6,0 g (42,6% de la teoría) de cristales incoloros. Punto de fusión : 193-194°C.

EJEMPLO 3.

1-(indazolil-(4)-oxi)-3-(1-metilmercapto-propil-(2)-amino)-propanol-(2)

3,5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-indazol son agitados
5 a 60°C durante 7 horas en una atmósfera de nitrógeno con 15
ml de metiltio-isopropilamina. Se concentra hasta sequedad -
en vacío y el residuo se recristaliza en acetato de etilo:
0,5 g de cristales incoloros, punto de fusión: 96-98°C.

El 4-(2,3-epoxipropoxi)-indazol es preparado del -
10 siguiente modo:

El compuesto 1-acetilico descrito en el Ejemplo 1
es agitado durante 4 horas en una mezcla de cloruro de meti-
leno-amoníaco líquido (refrigerante con hielo seco) durante
4 horas. Por concentración en vacío se obtiene un aceite par
15 duzco, que es suficientemente puro para reacciones con aminas.
Mediante extracción por agitación con agua se obtiene un pro
ducto de color beige con punto de fusión alrededor de 60°C
(solidifica nuevamente después de la fusión con punto de fu
sión $>260^{\circ}\text{C}$).

20 EJEMPLO 4.

1-(6-metil-indazolil-(4)-oxi)-3-isopropilamino-propanol-(2)

5,0 g de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-in-
dazol son calentados a reflujo durante 6 horas con 25 ml de
isopropilamina. Se concentra hasta sequedad, el residuo se -
25 tritura con éter y se recristaliza en acetato de etilo, utili
zando carbón activo y tierra de batán.

Rendimiento: 2,8 g (52,3% de teoría) de cristales incoloros.

Punto de fusión 157-158°C.

Se obtiene la sal de ácido acético del compuesto, concentrando hasta sequedad el producto filtrado obtenido en la cristalización, tras haber añadido 1 ml de ácido acético, recogiendo el residuo en un poco de metanol, mezclando la solución con éter hasta débil enturbiamiento y dejando cristalizar después de la trituración en frío. Al recrystalizar en acetato de etilo: cristales incoloros, punto de fusión: - 141-142°C.

El 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol utilizado como compuesto de partida es preparado a través de varias etapas del siguiente modo:

a) (2,5-dimetil-3-nitro-fenil)-benciléter

Una mezcla de 433 g de 2,5-dimetil-3-nitro-fenol, 360 g de K_2CO_3 , 326 ml de cloruro de bencilo y 2 litros de dimetilformamida es agitada a 50°C durante la noche. Se filtra con succión, el producto filtrado se concentra hasta sequedad en vacío, el residuo se vierte sobre 4 litros de hielo/agua y, después de filtrar con succión y secar en aire, se obtienen 668 g de cristales amarillentos, punto de fusión 66-68°C.

b) (3-amino-2,5-dimetil-fenil)-benciléter

El compuesto nitrado arriba descrito es reducido con hidrato de hidrezina-niquel Raney en metanol. Como producto bruto se obtiene con buen rendimiento un aceite de color pardo.

c) (3-acetamino-2,5-dimetil-fenil)-benciléter

Acetilación del producto arriba descrito con anhídrido de ácido acético en tolueno: cristales incoloros, punto de fusión 169-171°C (en tolueno).

d) (1-acetil-4-benciloxi-6-metil-indazol)

5 Se agita una mezcla de 149 g de (3-acetamino-2,5-dimetil-fenil)-benciléter, 50 g de acetato de sodio, 138 ml de anhídrido de ácido acético, 50 ml de nitrito de isoamilo y 3 litros de tolueno durante 15-20 horas a 80-90°C. Después del enfriamiento se filtra con succión, el producto filtrado
10 se concentra en vacío hasta sequedad, el residuo se recoge en aproximadamente 300 ml de metanol, tras de lo cual el producto cristaliza en frío.

Rendimiento: 103 g de cristales incoloros, punto de fusión - 91-93°C.

15 e) 1-acetil-4-hidroxi-6-metil-indazol

Por hidrogenación del compuesto bencílico arriba - descrito en presencia de paladio (al 10%) sobre carbón en metanol (presión normal): cristales amarillentos pálidos, punto de fusión 191-192°C (en metanol).

20 f) 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol

19 g de fenol arriba descrito, 16,4 g de epibromhidrina y 16,6 g de carbonato de potasio son agitados a 60°C - durante 20 horas en 100 ml de dimetilformamida. Se vierte sobre agua, se extrae con cloruro de metileno, se trata el extracto con tierra de batán, después de secar (sobre Na₂SO₄)
25 y se concentra en vacío hasta sequedad. Después de recoger en 100 ml de metanol, cristaliza el producto: 11,0 g de cris

tales incoloros, punto de fusión 105-107°C.

EJEMPLO 5.

1- $\bar{6}$ -metil-indazolil-(4)-oxi $\bar{7}$ -3-ter-butilamino-propanol-(2)

5,0 g de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol y 25 ml de ter-butilamina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 9 horas. Se concentra hasta sequedad, se tritura el residuo con éter y se recristaliza en acetato de etilo.

Rendimiento: 1,2 g (21,3% de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión: 174-175°C.

La sal de ácido acético del compuesto es preparada análogamente al Ejemplo 4: cristales incoloros, punto de fusión 156-157°C (en acetato de etilo).

De manera análoga,

a) por reacción de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol con sec. butil-amina se obtiene

1- $\bar{6}$ -metil-indazolil-(4)-oxi $\bar{7}$ -3-sec.-butil-amino-propanol-(2)

b) por reacción de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-5-metilindazol [punto de fusión 75-76°C] con isopropilamina se obtiene

1- $\bar{5}$ -metil-indazolil-(4)-oxi $\bar{7}$ -3-isopropilamino-propanol-(2)

Punto de fusión: 123-124°C.

El 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-5-metil-indazol utilizado como material de partida es preparado a través de varias etapas análogamente al procedimiento para la preparación del correspondiente compuesto de 6-metil-indazol (véanse etapas de procedimiento según los Ejemplos 4a)-f).

c) por reacción de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-5-metil-inda

zol con ter.-butilamina se obtiene:

1- $\sqrt{5}$ -metil-indazolil-(4)-oxi 7-3-ter.-butilamino-propanol-(2)
punto de fusión 124-125°C.

d) por reacción de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-7-metil-in-
5 dazol punto de fusión 108-109°C con isopropilamina se obtie-
ne: 1- $\sqrt{7}$ -metil-indazolil-(4)-oxi 7-3-isopropilamino-propanol-
(2), punto de fusión 135-136°C.

El 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-7-metil-indazol uti-
lizado como compuesto de partida es preparado a través de va-
10 rias etapas análogamente al procedimiento para la preparación
del correspondiente compuesto de 6-metil-indazol (véanse eta-
pas de procedimiento según los Ejemplos 4a) - f)).

e) por reacción de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-7-metil-in-
dazol con ter.-butilamina se obtiene:
15 1- $\sqrt{7}$ -metil-indazolil-(4)-oxi 7-3-ter.-butilamino-propanol-(2),
punto de fusión 118,5-119,5°C.

f) por reacción de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-etil-inda-
zol punto de fusión 77-78°C, con isopropilamina se obtienen:
1- $\sqrt{6}$ -etil-indazolil-(4)-oxi 7-3-isopropilamino-propanol-(2).

20 El 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-etil-indazol uti-
lizado como compuesto de partida es preparado a través de va-
rias etapas análogamente al procedimiento para la preparación
del compuesto correspondiente de 6-metil-indazol (véanse eta-
pas de procedimiento según los Ejemplos 4a) - f)).

25 g) por reacción de 1-acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-etil-inda-
zol con ter.-butilamina se obtiene

1- $\sqrt{6}$ -etil-indazolil-(4)-oxi 7-3-ter.-butilamino-propanol-(2)

EJEMPLO 6.

30 1- $\sqrt{6}$ -metil-indazolil-(4)-oxi 7-3- $\sqrt{1}$ -metilmercapto-propil-(2)-
amino 7-propanol-(2)

3,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol son agitados a 50-60°C durante 8 horas en una atmosfera de nitrógeno con 15 ml de metiltioisopropilamina. Se concentra en vacío hasta sequedad, se añaden al residuo aproximadamente 40 ml de éter y unas pocas gotas de metanol. Después de la trituración y completa cristalización se filtra con succión y se lava posteriormente con éter.

Rendimiento: 3,2 g (70,4% de la teoría). Punto de fusión: 91-94°C.

10 Recristalizando en acetato de etilo y utilizando carbón activo y tierra de batán se obtienen 1,7 g de cristales incoloros punto de fusión: 102-104°C.

El 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol se obtiene del siguiente modo:

15 18 g del compuesto acetílico descrito en el Ejemplo 4 son agitados durante 8 horas en 200 ml de cloruro de metileno y 100 ml de amoníaco líquido. Se concentra hasta sequedad y el residuo se trata con agua.

Rendimiento: 14,5 g de cristales incoloros, punto de fusión 20 123-125°C. Recristalizando en cloruro de metileno (después de enfriar a -80°C), punto de fusión 138-139°C, pero la sustancia funde a temperatura más baja en el caso de una velocidad de calentamiento más lenta.

EJEMPLD 7.

25 1- $\bar{6}$ -metil-indazolil-(4)-oxi $\bar{7}$ -3-(metiltio-ter.-butilamino)-propanol-(2)

3,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol son

agitados bajo nitrógeno durante 12 horas a 50-60°C junto con 15 ml de metiltio-ter.-butilamina. Después de concentrar en vacío hasta sequedad, el residuo es triturado con éter.

Rendimiento: 3,8 g (80,0% de la teoría). Punto de fusión:

5 110-112°C.

Recristalizando en acetato de etilo con utilización de carbón activo y tierra de batán se obtienen a partir de - ello 2,8 g de cristales incoloros, punto de fusión 113-115°C.

EJEMPLO 8.

10 1- $\bar{6}$ -metil-indazolil-(4)-oxi $\bar{7}$ -3-isopropilamino-propanol-(2)

0,5 g de 4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-6-metil-indazol son calentados a 70°C durante 9 días en un autoclave de vidrio en 100 ml de isopropilamina. Se concentra hasta sequedad, el residuo se recoge en agua, se alcaliniza y extrae con cloroformo. Después del secado (sobre Na₂SO₄) se concentra y el residuo (0,55 g) se recristaliza en acetato de etilo con utilización de tierra de batán. Se obtienen cristales de punto de fusión 154-156°C, que no manifiestan ninguna depresión del punto de fusión con respecto al producto obtenido según el Ejemplo 4 a partir de 1-(acetil-4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol.

20

El 4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-6-metil-indazol - utilizado como compuesto de partida es preparado del siguiente modo:

25

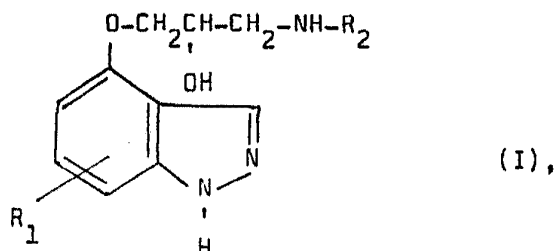
Una solución de 2,7 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-6-metil-indazol en 10 ml de ácido acético glacial es incorporada con agitación en 10 ml de ácido acético glacial saturado con

ácido clorhídrico a la temperatura ambiente. Después de 1 hora a la temperatura ambiente se vierte en 300 ml de agua y se neutraliza con bicarbonato de sodio, separándose un aceite viscoso, que solidifica después de larga agitación o trituración con tolueno. Recristalizando en tolueno con utilización de tierra de batán se obtienen agujas incoloras, punto de fusión 171-172°C.

5

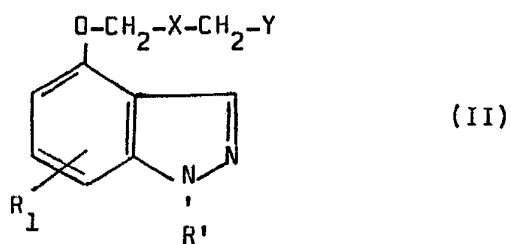
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de indazolil-(4)-oxi-propanolamina de la fórmula general I

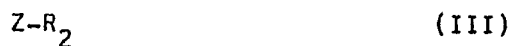


5 en la que R_1 significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior y R_2 significa un grupo alcoholo inferior de cadena recta o ramificado que eventualmente puede estar sustituido con un grupo alcoholmercapto inferior, así como sus sales fisiológicamente inocuas, caracterizado porque

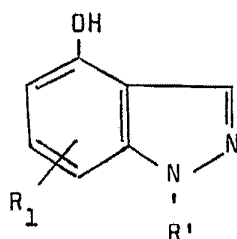
10 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



con un compuesto de la fórmula general III

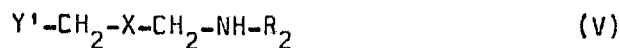


en las que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,
 R' significa hidrógeno o un grupo acilo, uno de los radica--
les Y y Z representa un grupo amino y el otro representa un
radical reactivo, y X significa el grupo $>C=O$ o $>CH-A$, -
5 en donde A puede ser un grupo hidroxilo o también juntamente
con Y un átomo de oxígeno; o b) se hace reaccionar un 4-hidro
xi-indazol de la fórmula general IV

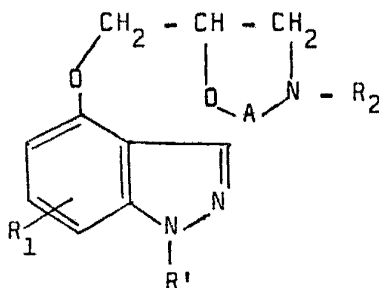


(IV)

en la que R_1 y R' tienen los significados arriba indicados,
10 con un compuesto de la fórmula general V



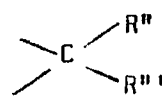
en la que X y R_2 tienen los significados arriba indicados e
Y' representa un radical reactivo; o c) se saponifica un com
puesto de la fórmula general VI



(VI)

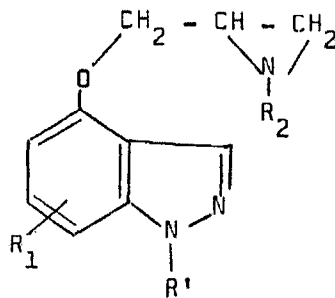
15

en la que R', R₁ y R₂ tienen los significados arriba indica-
dos y A significa el grupo >C=O o



R'' y R''' significan hidrógeno, alcoholo inferior o arilo, o un compuesto de la fórmula general VII

5



(VII)

en la que R', R₁ y R₂ tienen los significados arriba indica-
dos; después de la reacción se separa el grupo protector R'
eventualmente presente, y en el caso de que X signifique el
grupo >C=O , se reduce éste y eventualmente los compuestos de
10 la fórmula general I, así obtenidos, se transforman en sus -
sales farmacológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE INDAZOLIL-(4)-OXI-PROPANDLAMINA".

Tal como se describe y reivindica en la presente -
15 Memoria Descriptiva que consta de veinte hojas, escritas a -
máquina por una sola cara.

Madrid, 26 ABR. 1977
CARLOS FERRAZ GONZALEZ
P.P.