



433135

PATENTE DE INVENCIÓN

R.I. Case 55.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ARILDIHIDROPIRIDAZINONAS
SUSTITUIDAS.

Int. No: C 0 7 D // A 6 1 K

Solicitante. SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos farmacológicamente activos, en particular ciertas aril-dihidro-piridazinonas sustituidas, que son activas como agentes β -adrenérgicos bloqueantes y algunas de las cuales (véase más adelante)

El invento se refiere a un aparato polifásico de protección con relés y más particularmente a un dispositivo para identificar y accionar correctamente el disyuntor del conductor de fase que presenta una fuga a tierra, incluso si la magnitud de la fuga a tierra es relativamente pequeña en comparación con la magnitud de la corriente de carga transportada por este conductor, sin reducir la seguridad normal que ha de ser proporcionada por el aparato.

Esta memoria describe y reivindica una mejora introducida en un aparato de protección con relés por comparación de fases separadas que es una mejora de la patente de Gran Bretaña, número 1,449,682 cedida al concesionario de la presente.

El objeto principal del invento consiste en detectar correctamente y abrir el circuito de un conductor de fase que presenta una fuga a tierra,

Teniendo en cuenta este objeto, el invento consiste en un sistema de protección con relés y de accionamiento de disyuntores destinado a una línea polifásica de distribución de energía que tiene un número n de conductores de fase y un número n de disyuntores que controlan la energización de dichos conductores de fase, incluyendo dicho sistema un número n de redes de determinación de fugas a tierra de los conductores de fase asociadas individualmente con dichos n conductores de fase, teniendo cada una de dichas redes de determinación de fugas a tierra, un terminal de salida energizado por una señal lógica de fuga a tierra en respuesta a la producción de una fuga a tierra en el conductor de fase con el cual está asociada, una red de determinación de fuga a tierra residual asociada con dicha línea, teniendo dicha red de determinación de fuga a tie-



R^1 es preferentemente hidrógeno, metilo, alilo, cloro, ciano, nitro, alcoxi inferior, aliloxi, acetilamino o morfolino y R^2 es hidrógeno.

5 Los compuestos de la presente invención en los que R^1 es metilo, acetilamino, ciano o nitro, particularmente acetilamino, ciano y nitro y R^2 es hidrógeno poseen una fuerte actividad anti-hipertensora además de la actividad bloqueadora β -adrenérgica. Este grupo de compuestos se denominará en lo sucesivo como el grupo AAH. Cuando se necesitan ambas actividades el grupo AAH, por consiguiente, se prefiere particularmente.

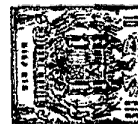
10 Se ha comprobado que la posición relativa del anillo de piridazina y la cadena lateral 3-alquilamino-2-hidroxi-1-propoxi tienen un efecto en la actividad de los compuestos, y por lo tanto preferimos compuestos de fórmula I en los que:

15 a) la cadena lateral de 3-alquilamino-2-hidroxi-1-propoxi es orto al anillo de piridazina y R^1 y R^2 son hidrógeno, por ejemplo: 6-[2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]-4,5-dihidro-3 (2H)-piridazinona.

20 b) la cadena lateral 3-alquilamino-2-hidroxi-1-propoxi es orto al anillo de piridazina y R^1 es distinto del hidrógeno y es meta ó para a la cadena lateral 3-alquilamino-2-hidroxi-1-propoxi, por ejemplo: 6-[5-acetilamino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]-4,5-dihidro-3-(2H)-piridazinona.

25 c) la cadena lateral 3-alquilamino-2-hidroxi-1-propoxi es meta ó para al anillo de piridazina y R^1 es distinto de hidrógeno y es orto a la cadena lateral 3-alquilamino-2-hidroxi-1-propoxi, por ejemplo, 6-[3-alilo-4-(2-hidroxi-

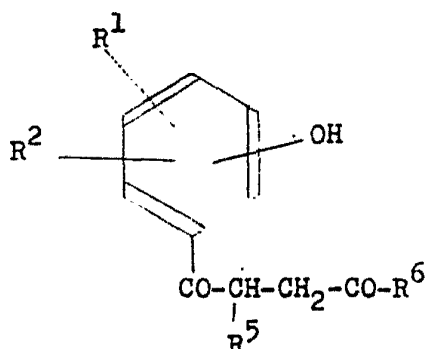
30



3-isopropilamino-propoxi)-fenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona y 6-[3-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-metilfenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona.

5 d) (cuando R¹ es acetilamino, R² es hidrógeno y se necesitan agudas propiedades antihipertensoras) el anillo de piridazina, la cadena lateral 3-alkuilamino-2-hidroxi-1-propoxi y R¹ se encuentran, respectivamente, en una disposición 1,2,4 - ó 1,2,5, por ejemplo, 6-[5-acetilamino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-
10 piridazinona.

Los compuestos de fórmula I pueden producirse a partir de compuestos intermedios de la siguiente fórmula II:

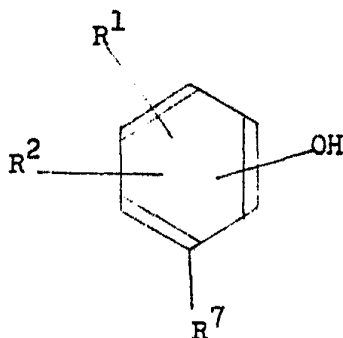


Fórmula II

25 en la que R¹, R² y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula I y R⁶ es hidroxilo, amino o cualquier otro grupo apropiado tal como alcoxi inferior o alquilamino inferior. Como se indica más adelante R¹ podrá estar también protegido o un precursor de los grupos que se indican en la fórmula I. Los compuestos de la fórmula II pueden producirse
30 a partir de los fenoles correspondientes de fórmula III:



5



10

Fórmula III

15

en la que R^1 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula I y R^7 es hidrógeno, bromo o COCH_2R^5 . Cuando R^7 es hidrógeno, puede utilizarse la reacción con anhídrido succínico y un ácido de Lewis como por ejemplo el tricloruro de aluminio. Cuando R^7 es bromo, la formación de un reactivo de Grignard con magnesio y la reacción subsiguiente del mismo con, por ejemplo, N-metil-succinimida, proporciona un procedimiento útil, estando protegido el grupo fenólico durante esta reacción, por ejemplo por bencilación.

20

En cualquiera de ambos procedimientos el anhídrido succínico o la N-metilsuccinimida puede estar sustituidos por un grupo metilo para dar los compuestos apropiados de fórmula II en la que R^5 es metilo. Un procedimiento optativo para preparar compuestos de fórmula II en la que R^5 es metilo es el de tratar un compuesto de fórmula II en la que R^7 es hidrógeno con anhídrido citracónico y reducir el producto con zinc y ácido acético.

25

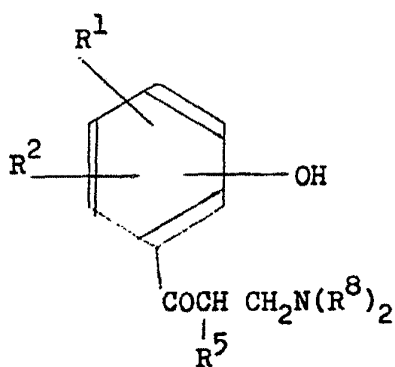
30

Cuando R^7 es $-\text{COCH}_2R^5$, el fenol de la fórmula III se trata con formaldehído y una dialquilamina inferior para dar

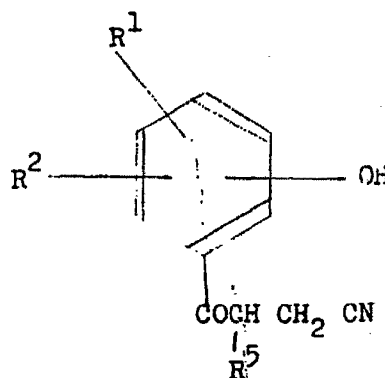


un compuesto de fórmula IV en la que R^8 es alquilo infe-
rior ó $(R^8)_2$ es una cadena de polimetileno, que forma un
anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno representa-
do. Los compuestos de fórmula IV pueden ser alquilados pa-
5 ra dar los correspondientes derivados cuaternarios. Los
compuestos de fórmula IV y los derivados cuaternarios co-
rrespondientes pueden ser tratados con un cianuro inorgá-
nico para dar un cianuro de fórmula V. El grupo fenol pue-
de protegerse, por ejemplo, como el éster acetato, durante
10 estos procesos.

15



20 FORMULA IV



20 FORMULA V

25

Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse fácil-
mente a partir de los cianuros de la fórmula V, por ejem-
plo, por hidrólisis de estos últimos hasta alcanzar las
amidas o ácidos carboxílicos correspondientes.

30

El tratamiento de los compuestos de Fórmula II con
hidrazina o metilhidrazina lleva a la formación de compues-
tos de Fórmula VI (ver esquema 1), en la que R^1 , R^2 , R^4 y
 R^5 tienen el mismo significado que en la Fórmula I y la
reacción subsiguiente primero con epíclorohidrina o epibro-



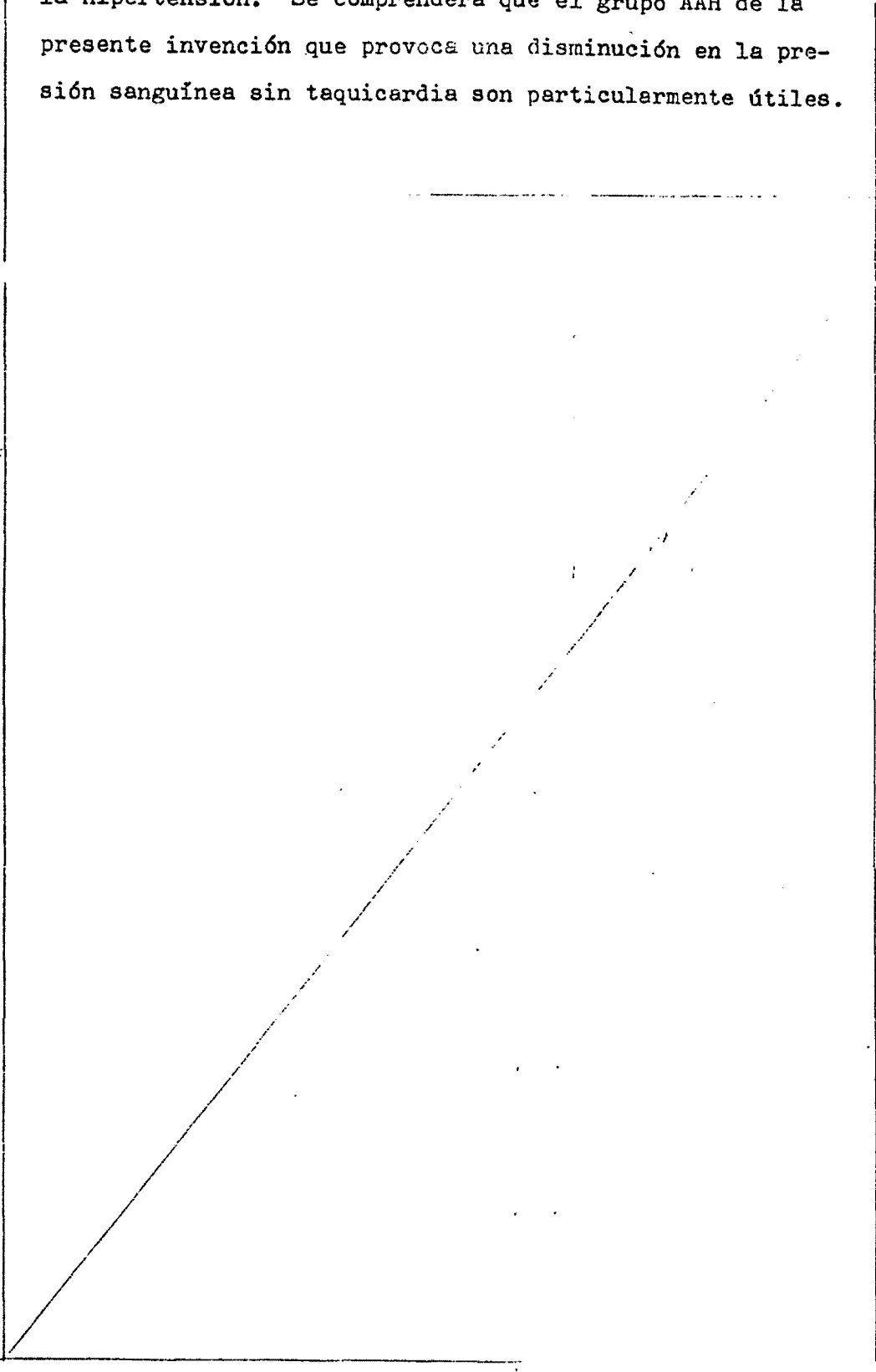
5 mohidrina (para dar el compuesto de fórmula VII) y a con-
tinuación con una amina de fórmula R^3NH_2 en la que R^3 tie-
ne el mismo significado que en la Fórmula I, lleva a los
productos requeridos de la presente invención. Como se re-
10 presenta en el esquema de reacción adjunto, también se pue-
de primero unir la cadena lateral 3-alquilemino-2-hidroxi-
1-propoxi y a continuación formar el anillo de piridazina
(por ejemplo a través de los compuestos de fórmulas VIII y
IX) y se prefiere esta vía cuando el grupo hidroxilo de la
fórmula II es orto al grupo $COCHR^5CH_2COR^6$. Cuando se uti-
liza esta vía es preferible que R^6 sea alcoxi y se utilice
epibromohidrina.

15 Se comprenderá que, cuando sea apropiado, por ejemplo,
cuando sea un sustituyente distinto del hidrógeno que pudie-
ra quedar afectado por las condiciones de cualquiera de las
distintas fases de reacción anteriormente descritas al pa-
sar del compuesto de la Fórmula III al de la Fórmula I, R^1
puede estar adecuadamente protegido o puede existir como
precursor del grupo requerido. Por ejemplo, cuando R^1 en
20 la fórmula I debe ser amino o amino sustituido, R^1 en la
Fórmula III y II puede ser nitro, formándose el compuesto
amino requerido por reducción después de la fase final del
esquema de reacción representado. Ni que decir tiene que,
en muchos casos se puede introducir también un grupo o su
25 precursor como la fase final de la síntesis.

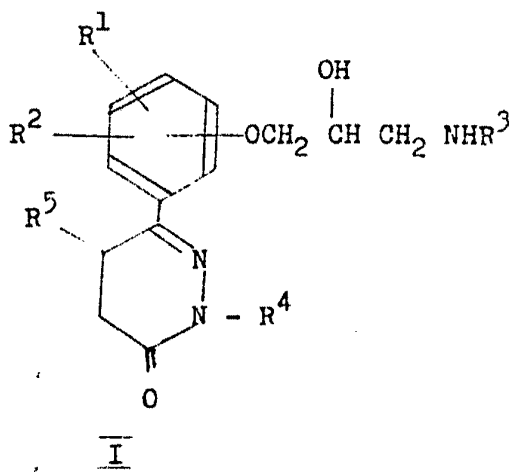
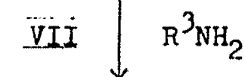
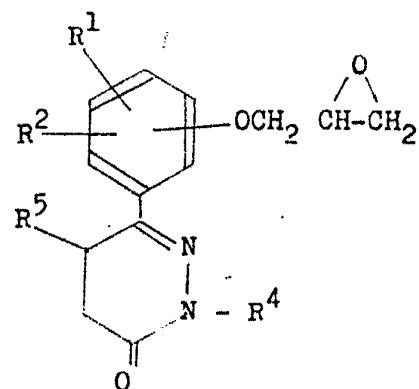
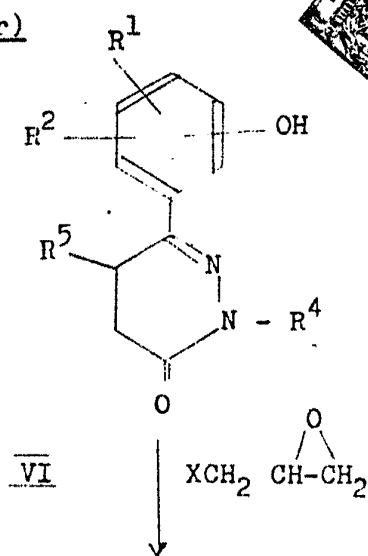
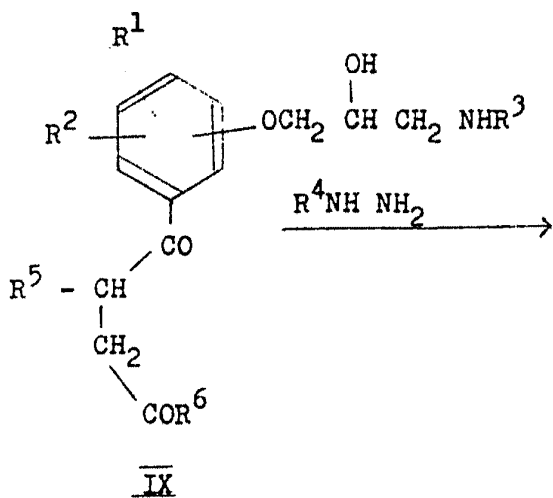
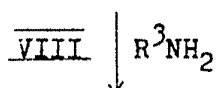
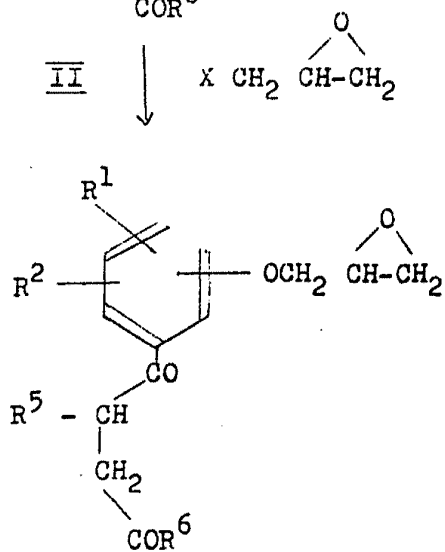
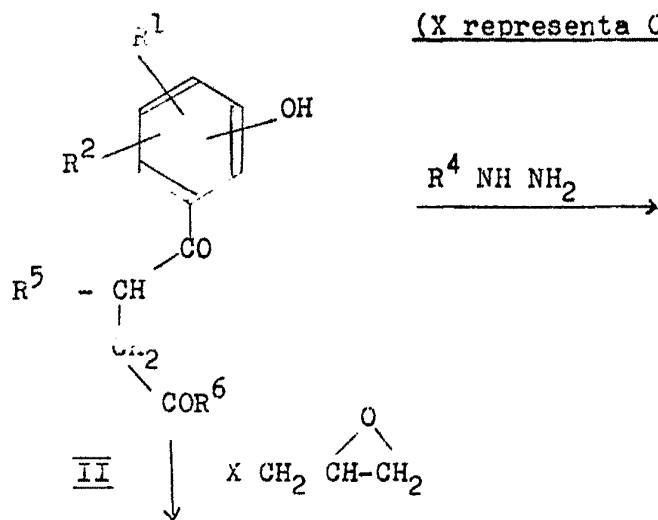
30 Como se ha dicho anteriormente, los compuestos de la
Fórmula I son agentes bloqueadores β -adrenérgicos y el gru-
po AAH son también agentes anti-hipertensores potentes. Los
agentes bloqueadores β -adrenérgicos son útiles en el tra-
tamiento de la angina de pecho, las arritmias cardíacas y



la hipertensión. Se comprenderá que el grupo AAH de la presente invención que provoca una disminución en la presión sanguínea sin taquicardia son particularmente útiles.



ESQUEMA 1
(X representa Cl ó Br)





La actividad bloqueadora β -adrenérgica de nuestros compuestos puede demostrarse en una preparación apropiada de prueba tal como gatos anestesiados con pentobarbitona sodio (Nembutal), a la dosis de 60 mg/kg i.p. En estos gatos anestesiados inyecciones intravenosas de isoprenalina provocan taquicardia y vasodilatación en las patas traseras. Estos efectos de la isoprenalina que dependen de la dosis y se debe a la estimulación de los β -adrenoreceptores pueden reducirse o eliminarse por administración intravenosa de 0,01 a 100 micromoles/kg del agente bloqueador β -adrenérgico de la Fórmula I.

La potente actividad antihipertensora de nuestros compuestos puede demostrarse en una preparación de prueba apropiada como por ejemplo en ratas de una cepa espontáneamente hipertensa. Nuestros compuestos se administran subcutánea u oralmente a una dosis de 0,01 a 100 micromoles/Kg. a estas ratas, controlándose directamente la presión sanguínea y el ritmo cardíaco por unas cánulas de polietileno permanentes colocadas en la arteria carótida durante un período de 6 horas comenzando una hora antes de la administración del compuesto.

Para uso terapéutico, los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención se administrarán normalmente como una composición farmacéutica que comprende el ingrediente esencial o un ingrediente activo esencial de al menos uno de tales compuestos en la forma básica o en forma de una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable y en asociación con un vehículo farmacéutico del mismo. Entre estas sales de adición se incluyen las de los ácidos clorhídricos, bromhídrico, yohídrico, sulfúrico, acé



tico, cítrico y maléico.

5 El vehículo farmacéutico empleado, puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son la lactosa, la terra alba, la sacarosa, el talco, la gelatina, el agar, la pectina, la acacia, el estereato de magnesio, el ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son el jarabe, el aceite de cacahuete, el aceite de oliva, el agua y similares.

10 Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede prepararse en tabletas, colocarse en cápsulas de gelatinadura, en forma de polvos o gránulos, e en forma de lociscos o pastillas. La cantidad de vehículo sólido puede variar ampliamente pero preferentemente será de 15 25 a 500 mg. aproximadamente. Si se utiliza un vehículo líquido, el preparado puede tener forma de jarabe, emulsión, cápsula blanda de gelatina, líquido estéril inyectable como ampolla, o suspensión líquida acuosa o no acuosa.

20 Las composiciones farmacéuticas se preparan por las técnicas convencionales en las que intervienen procedimientos tales como la mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación que se desee.

25 El ingrediente activo estará presente en la composición en una cantidad efectiva para producir bloqueo β -adrenérgico y, cuando sea aplicable, disminuir la presión sanguínea. La vía de administración puede ser oral o parenteral.

30 Es preferible que cada unidad de dosis contenga el ingrediente activo en una cantidad de 25 a 500 mg., y más



preferentemente de 50 a 250 mg. aproximadamente.

El ingrediente activo se administrará preferentemente en dosis iguales de 1 a 3 veces al día. La posología diaria variará preferentemente de 100 mg. a 2 g. aproximadamente.

En algunos casos, podrán incluirse en la composición otros compuestos farmacológicamente activos. Convenientemente la composición se preparará en forma de dosis unitaria apropiada para el modo de administración deseado, por ejemplo, como tableta, cápsula o solución inyectable.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, aunque no queda limitada en absoluto por los mismos:

Ejemplo 1

Preparación de 6-[4-2(-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)piridacina

(a) (i) Una solución de bromuro de 4-benciloxifenil-magnesio en tetrahidrofurano, preparada a partir de 4-benziloxibromobenceno (115 g. 0,44 mol) y magnesio (20 g. 0,82 mol) se añadió durante una hora a una solución enfriada y bien agitada de N-metil-succinimida (74 g., 0,66 mol) en benceno (750 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a la temperatura ambiente, se enfrió con hielo y se hidrolizó con cloruro amónico acuoso (540 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y evaporaron hasta formar una pasta. Se añadió éter y se filtró la 2-(4-benciloxifenil)-2-hidroxi-N-metil-5-pirrolidona (72,5 g., 56,5 %). El producto, recristalizado con cloroformo/metanol, tenía una temperatura de fusión de 105-108°C.



(Hallado: C, 72,75; H, 6,39; N, 4,63. $C_{18}H_{19}NO_3$)

exige: C, 72,71; H, 6,44; N, 4,71 %)

5 2-(4-Benciloxifenil)-2-hidroxi-N-metil-5-pirrolidona
(50 g. 0,17 mol) se disolvió en bromuro de hidrógeno en
ácido acético (33 %, 275 ml), la solución agitada se calen-
tó bajo reflujo durante tres minutos y a continuación se
dejó enfriar. Se recogió bromhidrato de 2-(4-hidroxifenil)-
N-metil-2-pirrolin-5-ona (40 g. 88 %, t.f. 223-228°C) y se
añadió en una porción a agua (1 l.) agitándose bien duran-
te 30 minutos. Se recogió 3-(4-hidroxibenzoil)-N-metil-
propionamida, se lavó con agua y se recristalizó con etanol
acuoso (26,6 g., 76 %) t.f. 177-179°C.

(Hallado: C, 63,57; H, 6,26; N, 6,69; M^+ , 207. $C_{11}H_{13}NO_3$
exige : C, 63,75; H, 6,33; N, 6,76 %; M, 207).

15 ii) Una mezcla de 3- γ (4-hidroxibenzoil)-N-metilpropiona-
mida (20,7 g., 0,1 mol), epiclorohidrina (77 g, 0,83 mol),
y piperidina (0,5 ml), finamente triturada, se calentó en
un baño de vapor durante 90 minutos. La evaporación bajo
presión reducida proporcionó un aceite viscoso que se di-
solvió en diclorometano (500 ml) y se agitó con hidróxido
20 sódico diluido (100 ml.). La fase orgánica se lavó con
agua, se secó y se evaporó hasta formar una pasta. La adi-
ción de éter proporcionó la 3- γ 4-(2,3-epoxipropoxi)benzo-
il γ -N-metil-rpionamida (21,36 g., 81 %) que se recr-
25 talizó con cloroformo/éter, t.f. 133-140°C.

(Hallado: C, 63,65; H, 6,58; N, 5,26; M^+ , 263. $C_{14}H_{17}NO_4$
exige : C, 63,87; H, 6,51; N, 5,32 %, M, 263).

(iii) Una mezcla de 3- γ 4-(2,3-epoxipropoxi)benzoil γ -N-
metilpropionamida (20 g, 0,076 mol), metanol (200 ml) e iso-
30 propilamina (36 ml, 0,42 mol) se calentó bajo reflujo duran



te una hora. La evaporación bajo presión reducida proporcionó 3- \angle 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)benzoil γ -N-metilpropionamida (24 g, 97 %, t.f. 139-142°C). La cristalización agua dió la amida pura, t.f. 140-142°C.

5

(Hallado: C, 63,61; H, 8,31; N, 8,74; M⁺, 322. C₁₇H₂₆N₂O₄ exige : C, 63,33; H, 8,13; N, 8,69 %, M, 322).

10

(iv) (5 g, 0,015 mol) de 3- \angle 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)benzoil γ -N-metilpropionamida (5 g, 0,015 mol) en ácido acético acuoso al 50 % (50 ml) se trató con hidrato de hidracina (2,4 ml, 0,047 mol) y se calentó bajo reflujo durante una hora. Después de evaporación a presión reducida, el residuo se disolvió en agua, se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. La evaporación de la disolución orgánica seca proporcionó 6- \angle 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil γ -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (2,4 g, 50 %, t.f. 108-115°C).

15

20

La cristalización con agua dió la piridazinona pura, t.f. 116,5-118°C.

(Hallado: C, 61,85; H, 7,42; N, 13,42; M⁺, 305. C₁₆H₂₃N₃O₃ exige : C, 62,92; H, 7,59; N, 13,76 %, M, 305).

25

30

(b) (i) Una mezcla de 6-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (39,8 g, 0,21 mol), epiclorohidrina (160 ml, 2,0 mol), y piperidina (0,9 ml) se agitó en un baño de vapor durante 4 horas, en cuyo momento el sólido se había disuelto. La solución se evaporó a presión reducida hasta formar un aceite que se disolvió en diclorometano y se agi-



5 tó con hidróxido sódico diluido (150 ml) y con agua. La
solución seca se evaporó y se trató con etanol. Se reco-
gió 6- \int 4-(2,3-epoxipropoxi)fenil \int -4,5-dihidro-3(2H)-pi-
ridazinona (38,5 g, 75 %, t.f. 156-158°C) y se recristali-
zó con etanol, t.f. 157-159°C.

(Hallado: C, 62,89; H, 5,72; N, 11,30. $C_{13}H_{14}N_2O_3$
exige : C, 63,39; H, 5,73; N, 11,38 %).

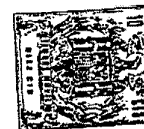
10 (ii) Una mezcla de la 6- \int 4-(2,3-epoxipropoxi)fenil \int -4,5-
dihidro-3(2H)-piridazinona (38,37 g, 0,156 mol), isopropil-
amina (80 ml, 0,94 mol), y metanol (380 ml) se agitó bajo
reflujo durante una hora y acto seguido se evaporó a pre-
sión reducida hasta dar 6- \int -4-(2-hidroxi-3-isopropilaminó-
15 propoxi)fenil \int -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (47,59 g,
100 %), t.f. 108-113°C. El clorhidruro, cristalizado a par-
tir de una mezcla de 2-propanol, etanol, y éter, tenía una
t.f. de 195-200°C.

20 (Hallado: C, 56,15; H, 7,15; Cl, 10,28; N, 12,01; M^+ 305.
 $C_{16}H_{24}ClN_3O_3$
exige : C, 56,22; H, 7,03; Cl, 10,37, N, 12,29; M(base)
305).

25 Ejemplo 2

Preparación de 6- \int 2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)
fenil \int -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

30 (i) Se burbujeó cloruro de hidrógeno en una solución hir-
viendo suavemente del conocido ácido 3-(2-hidroxibenzoil)
propiónico (10 g, 0,05 mol) en metanol seco (20ml) hasta



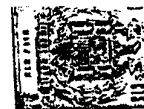
que terminó la esterificación. La solución se vertió en agua de hielo y el éter se extrajo en diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua y se evaporó hasta dar 3-(2-hidroxibenzoil)-propionato de metilo (10,55 g. 98 %) como aceite amarillo claro.

ii) Una mezcla bien agitada de 3-(2-hidroxibenzoil)-propionato de metilo (63,3 g. 0,3 mol), carbonato potásico (48,4 g, 0,35 mol), epibromohidrina (117 ml, 1,4 mol), y etil-metil cetona seca (2000 ml) se calentó bajo reflujo durante 28 horas. La evaporación de la solución filtrada a presión reducida dió 3-[2-(2-epoxipropoxi)benzoil]propionato de metilo (83 g, 100 %).

(Hallado: M^+ , 264. $C_{14}H_{16}O_5$ exige: M, 264).

(iii) Una mezcla agitada de 3-[2-(2,3-epoxipropoxi)benzoil]propionato de metilo (8,3 g, 0,031 mol), metanol (85 ml), e isopropilamina (16,4 ml, 0,19 mol) se calentó bajo reflujo durante 90 minutos. La evaporación de la solución a presión reducida proporcionó 3-[2-(2-hidroxi-3-isopropil-aminopropoxi)benzoil]propionato de metilo (10,2 g, 100 %) como aceite marrón claro.

(iv) Se añadió hidrato de hidracina (4,65 ml., 0,09 mol) a una solución de 3-[2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)benzoil]propionato de metilo (10 g, 0,03 mol) en ácido acético glacial (80 ml) calentándose la solución bajo reflujo durante una hora. La evaporación a presión reducida proporcionó un aceite (25,5 g) que se disolvió en agua, se trató con un exceso de solución de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La evaporación de los extractos secos



proporcionó un aceite (10,3 g.) que se purificó en una columna de sílice por elución con una mezcla de cloroformo y metanol hasta dar 6- \angle 2-(2-hidroxi-3-isopropil-aminopropoxi)-fenil \angle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (6,25 g, 66 %), t.f. 124-126°C. El clorhidruro, cristalizado con 2-propanol, tenía una t.f. de 162,5-164,5°C.

(Hallado: C, 55,95; H, 7,19; Cl, 10,28; N, 12,09; M⁺, 305. $C_{16}H_{24}ClN_3O_3$ exige : C, 56,22; H, 7,08; Cl, 10,37; N, 12,29; M(Base) 365).

Ejemplo 3

Preparación de 6- \angle 2-(3-t-Butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil \angle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) Una mezcla agitada de 3- \angle 2,3-epoxipropoxi)-benzoil \angle propionato de metilo (54,75 g, 0,21 mol) preparada según el ejemplo 2 (ii), metanol (580 ml) y t-butilamina (140 ml, 1,31 mol) se calentó bajo reflujo durante 70 minutos. La evaporación de la solución a presión reducida proporcionó un aceite (73 g) que cristalizó cuando se dejó estar. La purificación en una columna de sílice por elución con mezclas de cloroformo y metanol proporcionó 3- \angle 2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)benzoil \angle propionato de metilo (55,4 g, 80 %) que cuando se recrystalizó con benceno - éter de petróleo (t.e 60-80°C) tenía una t.f. de 80-81,5°C.

(Hallado: C, 63,63; H, 7,99; N, 3,90; M⁺, 337. $C_{18}H_{27}NO_5$ exige : C, 64,09; H, 8,07; N, 4,15; M, 337).



(ii) Se añadió hidrato de hidrazina (22 ml, - 0,44 mol) a una solución agitada de 3-[2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)benzoil]propionato de metilo (48,8 g, 0,14 mol) en ácido acético glacial (500 ml) y la solución se recalentó bajo reflujo durante 90 minutos. La evaporación a presión reducida dió un aceite (que se disolvió en agua), se trató con un exceso de solución de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La evaporación de los extractos secos proporcionó un aceite (49 g.) que se purificó en una columna de sílice por elución con mezclas de cloroformo y metanol hasta dar 6-[2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (33,44 g, 72 %, t.f. 138-141°C). El clorhidruro, cristalizado con etanol-éter, tenía una t.f. de 201-203°C.

(Hallado: C, 57,18; H, 7,41; Cl, 9,67; N, 11,39; M⁺ 319.

C₁₇H₂₅N₃O₃. HCl exige: C, 57,36; H, 7,36; Cl, 9,96; N, 11,81 M(Base), 319).

Ejemplo 4

Preparación de 6-[2-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil]-2-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) Metilhidrazina fué añadida (1 ml, 0,02 mol) a una suspensión agitada de ácido 3-(2-hidroxibenzoil)propiónico (2 g, 0,01 mol) en agua (20 ml). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante algunos minutos y a continuación se dejó enfriar. Después de añadir agua (20 ml), se recogió la 6-(2-hidroxifenil)-2-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (1,94 g, 92,5 %, t.f. 139,5-140,5°C) y se recristalizó con metanol, t.f. 140-141°C.



(Hallado: C, 65,02; H, 5,96; N, 13,79; M⁺, 204. C₁₁H₁₂N₂O₂
exige : C, 64,70; H, 5,93; N, 13,72 %, M, 204).

5 (ii) Una mezcla de 6- \angle 2-(2,3-epoxipropoxi)fenil 7-2-me-
til-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (1,05 g, 0,004 mol), pre-
parada a partir del fenol correspondiente por el procedi-
miento del ejemplo 1(b) (i), metanol (15 ml) e isopropilami-
na (2,1 ml, 0,024 mol) se calentó bajo reflujo durante 90
10 minutos. La solución se evaporó a presión reducida hasta
dar un aceite viscoso (1,43 g), que se purificó en una co-
lumna de sílice por elución con una mezcla de cloroformo y
metanol hasta dar 6- \angle 2-(2-hidroxi-3-isopropil-aminopropo-
xi)fenil 7-2-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (0,97 g,
75 %, t.f. 82-84°C). El clorhidruro, cristalizado con 2-
15 propanol, tenía una t.f. de 170-171°C.

(Hallado: C, 57,62; H, 7,33; Cl, 9,73; N, 11,71; M⁺, 319.
C₁₇H₂₆ClN₃O₃
20 exige : C, 57,36; H, 7,37; Cl, 9,94; N, 11,80 %; M(Base)
319),

Ejemplo 5

Preparación de 6- \angle 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)- 1-naftil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona.

25 (i) Una suspensión agitada de ácido 3-(4-hidroxi-1-naf-
toil)propiónico (80 g, 0,33 mol) en agua (400 ml) se trató
con hidrato de hidracina (24,6 ml, 0,49 mol) y se calentó
bajo reflujo durante una hora. La mezcla enfriada se fil-
tró, el producto se lavó con agua, se secó hasta dar 6-(4-
30 hidroxil-1-naftil)-4,5-dihidro-3(2H)-piradazinona (66,05 g,

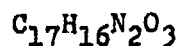


84 %, t.f. 252-258°C). La cristalización con etanol acuoso dió la piridazinona pura t.f. 254-258°C.

5 (Hallado: C, 69,97; H, 5,16; N, 11,41. $C_{14}H_{12}N_2O_2$
exige : C, 69,99; H, 5,03; N, 11,66 %).

10 (ii) Una mezcla de 6-(4-hidroxi-1-naftil)-4,5-dihidro-3
(2H)-piridazinona (0,5 g, 0,002 mol), epiclorohidrina (2 g,
0,02 mol), y piperidina (0,02 g) fué calentada en un baño
de vapor durante 1,5 horas. La evaporación a presión re-
ducida proporcionó un aceite que se disolvió en diclorometano
y se agitó con hidróxido sódico diluido (5 ml). La
fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. has-
ta obtenerse un aceite que con etanol-éter proporcionó 6-
15 \int 4-(2,3-epoxi-propoxi)-1-naftil \int -4,5-dihidro-3(2H)-piri-
dazinona cristalina (0,425 g, 69 %, t.f. 151-155°C). La
cristalización con etanol dió el epóxido puro, con una t.
f. de 153,5-155,5°C.

20 (Hallado: C, 69,29; H, 5,44; N, 9,35.



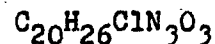
exige : C, 68,90; H, 5,44; N, 9,45 %).

25 (iii) Una mezcla de 6- \int 4-(2,3-epoxipropoxi)-1-naftil \int -
4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (10 g, 0,034 mol), metanol
(100 ml) e isopropilamina (17,4 ml, 0,2 mol), se calentó
bajo reflujo durante una hora. La evaporación a presión
reducida proporcionó un aceite que se purificó en una co-
luna de sílice con cloroformo-metanol hasta dar 6- \int 4-(2-
30 hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1-naftil \int -4,5-dihidro-



3(2H)-piridazinona (9 g, 75 %, t.f. 131-135°C). El clorhidruro, cristalizado con 2-propanol tenía una t.f. de 195-197°C.

5 (Hallado: C, 61,12; H, 6,55; Cl, 8,98; N, 10,58;



exige : C, 61,30; H, 6,66; Cl, 9,05; N, 10,72).

Ejemplo 6

10 Preparación de 6-(4-Alil-3-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-fenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(a)

(i) Se burbujeó cloruro de hidrógeno en una solución que hervía suavemente de ácido 3-(3-hidroxibenzoil)propiónico
15 (40 g, 0,21 mol) en metanol seco (80 ml) hasta que terminó la esterificación. La solución se vertió en agua de hielo (700 ml) extrayéndose el producto con éter. Las soluciones etéricas combinadas se lavaron a su vez con solución de agua y bicarbonato sódico, se secaron y por último
20 se evaporaron a presión reducida hasta proporcionar 3-(3-hidroxibenzoil)propionato de metilo (41 g, 96 %, t.f. 101,5-103°C). En la recristalización con tolueno, el éster puro tenía una t.f. de 102-103,5°C.

25 (Hallado: C, 63,57; H, 5,85; M⁺, 208.



exige : C, 63,45; H, 5,81 %, M, 208).

(ii) Una mezcla bien agitada de 3-(3-hidroxibenzoil)propionato de metilo (32 g, 0,15 mol), bromuro de alilo (26 ml,
30



0,31 mol), carbonato potásico (21,2 g, 0,15 mol), y acetona seca (500 ml) se calentó bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida dejando un aceite (38,3 g) que se disolvió en éter y se lavó con solución de hidróxido sódico diluido y con agua. La evaporación de la solución seca proporcionó un aceite (37,7 g) que cristalizó al enfriarse. El sólido se trituró con éter de petróleo (t. de ebullición 60-80°C), y a continuación se recogió para dar el 3-(3-aliloxibenzoil)propionato de metilo (34,2 g, 93 % t.f. 30-32,5°C).

(iii) (5 g) de 3-(3-aliloxibenzoil)propionato de metilo se calentó bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite (220°C de temperatura) durante 4 horas, hasta dar un aceite que se purificó en una columna de sílice por elución con cloroformo. Se obtuvo el 3-(2-alil-3-hidroxibenzoil)propionato de metilo como aceite (2,25 g, 45 %), y el 3-(4-alil-3-hidroxibenzoil)propionato de metilo como sólido con una t.f. de 90-92,5°C (1,3 g, 26 %),

(iv) Se añadió hidrato de hidracina (4,5 ml, 0,09 mol) a una solución agitada de 3-(4-alil-3-hidroxibenzoil)propionato de metilo (5,6 g, 0,023 mol) en ácido acético glacial (60 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. La evaporación bajo presión reducida proporcionó un residuo que se trituró con agua hasta dar 6-(4-alil-3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (5 g, t.f. 175-178°C, 96 %). La piridazinona pura recristalizada con etanol tenía una t.f. de 178-180°C.



(Hallado: C, 68,09; H, 6,17; N, 12,34; M⁺, 230. $C_{13}H_{14}N_2O_2$

exige : C, 67,81; H, 6,13; N, 12,17 %; M, 230).

5 (v) Sometiendo 6-(4-alil-3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 1(b), puede producirse el compuesto del título.

10 (b) (i) Una mezcla agitada de 6-(3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (13,1 g, 0,07 mol), carbonato potásico (9,5 g, 0,07 mol), bromuro de alilo (11,75 ml, 0,14 mol), y acetona seca (250 ml) finamente pulverizada, se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La evaporación de la solución filtrada a presión reducida proporcionó 6-(3-aliloxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona que se lavó con éter (13,66 g, 86 %, t.f. 111-113°C). La cristalización con un pequeño volumen de etanol dió la piridazinona pura con una t.f. de 112-114°C.

20 (Hallado: C, 67,51; H, 6,12; N, 12,19; M⁺, 230. $C_{13}H_{14}N_2O_2$
exige : C, 67,81; H, 6,13; N, 12,17 %, M, 230).

25 (ii) Una mezcla de 6-(3-aliloxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (10 g) y N,N-dimetilanilina (25 ml) redestilada, se calentó bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La solución oscura se evaporó a presión reducida hasta un semisólido, que se diluyó con éter y se recogió (9,5 g). Los componentes fenólicos se purificaron por cromatografía en columna hasta dar 6-(4-alil-3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (t.f. 178-180°C) y

30



6-(2-alil-3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona
(t.f.197-200°C).

5 (iii) Sometiendo la 6-(4-alil-3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-
3(2H)-piridazinona a una serie de reacciones similares a
las descritas en el ejemplo 1(b), puede producirse el com-
puesto del título.

Ejemplo 7

10 Preparación de la 6-(3-Alil-4-(2-hidroxi-3-isopropilami-
nopropoxi)fenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

15 (a) (i) Una mezcla agitada de 2-alil-4-bromofenol (15 g,
0,07 mol), carbonato potásico (9,75 g, 0,07 mol), cloruro
de bencilo (8,9 g, 0,07 mol), y acetona (20 ml) se calen-
tó bajo reflujo durante siete horas. La mezcla de reacción
se diluyó entonces con agua y se extrajo con éter. El ex-
tracto se lavó con hidróxido sódico diluido (2 x 10 ml) y
con agua. La evaporación de la solución seca proporcionó
20 un aceite (19,3 g) que se destiló hasta dar 3-alil-4-ben-
ciloxi-bromobenceno (13,97 g, 65 %), t.e. 166-168°C/1,5 mm.

(Hallado: C, 63,66; H, 4,86 $C_{16}H_{15}BrO$
exige : C, 63,39; H, 4,99 %).

25 (ii) Sometiendo 3-alil-4-benciloxibromobenceno a una se-
rie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo
1(a), puede producirse el compuesto del título.

30 (b) (i) Una mezcla agitada de acetona seca (50 ml), 6-(4-
hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (7 g, 0,037
mol), bromuro de alilo (3,2 ml, 0,037 mol) y carbonato po-



tásico (5,1 g, 0,037 mol) se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La mezcla se diluyó con acetona y se filtró en caliente. El residuo inorgánico se lavó con acetona tibia y los lavados y filtrados combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo se fraccionó con éter, se lavó y se recogió y lavó con éter hasta dar 6-(4-alil-oxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (6,88 g, 81 %, t.f. 130,5-132°C). La recrystalización con metanol proporcionó agujas blancas finas con una t.f. de 134-135°C.

(Hallado: C, 67,85; H, 6,02; N, 12,03; M⁺, 230. C₁₃H₁₄N₂O₂ exige : C, 67,78; H, 6,13; N, 12,17 %; M, 230).

(ii) Una mezcla de 6-(4-aliloxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (81,8 g, 0,36 mol) y N,N-dimetilaniline (200 ml) se calentó bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas, y a continuación se dejó enfriar durante la noche. El producto recogido se lavó bien con éter hasta dar 6-(3-alil-4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (71,5 g, 87 %, t.f. 240-244°C). La recrystalización con 2-metoxietanol dió el material puro con una t.f. de 242-244°C.

(Hallado: C, 67,54; H, 6,20; N, 12,04; M⁺, 230. C₁₃H₁₄N₂O₂ exige : C, 67,78; H, 6,13; N, 12,17 %, M, 230).

(iii) Una mezcla de 6-(3-alil-4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (50 g, 0,22 mol), epíclorohidrina (200 g, 2,2 mol) y piperidina (2 g) se calentó en un baño de va-



5 por durante 90 minutos. La evaporación a presión reducida proporcionó un aceite viscoso que se disolvió en diclorometano y se agitó durante 10 minutos con hidróxido sódico diluido (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta un aceite que se solidificó lentamente. La adición de etanol-éter proporcionó 6- \sphericalangle 3-alil-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (30 g, 47 %, t.f. 92,5-95°C) que se recristalizó con etanol acuoso hasta dar la piridazinona pura (t.f. 93,5-95°C).

10

(Hallado: C, 67,41; H, 6,47; N, 9,80; M⁺, 286. C₁₆H₁₈N₂O₃
exige : C, 67,11; H, 6,33; N, 9,79 %, M, 286).

15

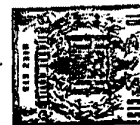
(iv) Una mezcla agitada de 6- \sphericalangle 3-alil-4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (46 g, 0,16 mol), metanol (500 ml) e isopropilamina (85 ml, 1 mol) se calentó bajo reflujo durante 60 minutos. La evaporación de la solución a presión reducida dió un aceite (66 g) que se purificó en una columna de sílice por elución con mezclas de cloroformo y etanol hasta dar 6- \sphericalangle 3-alil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (45 g, 85 %, t.f. 94-96,5°C). El hemisulfato hemihidratado, cristalizado con etanol acuoso tenía una t.f. de 238-242°C.

20

25

(Hallado: C, 56,81; H, 7,02; N, 10,04; SO₄⁻⁻⁻, 11,63; M⁺345. C₁₉H₂₇N₃O₃.1/2H₂SO₄.1/2H₂O exige : C, 56,56; H, 7,24; N, 10,41; SO₄⁻⁻⁻, 11,90 %, M(base), 345).

30

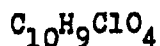


Ejemplo 8

Preparación de la 6-[4-(3-t-Butilamino-2-hidroxiopropoxi)-3-cloro-fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

5 (i) (66,75 g, 0,5 mol) de polvo de cloruro de aluminio se añadieron durante una hora a una mezcla agitada de 2-clorofenol seco (27,3 g, 0,22 mol), anhídrido succínico en polvo (20 g, 0,2 mol) y sym-tetracloroetano seco (150 ml) mientras se dejaba subir la temperatura de 20°C a 40°C. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 135°C durante 2 horas, a continuación se enfrió en hielo y se hidrolizó con solución fría de ácido clorhídrico al 10 % (100 ml). Se retiró el tetracloroetano por destilación con vapor y el residuo acuoso precipitó una goma que se purificó por procedimientos convencionales hasta dar 31,97 g, 70 %, de una mezcla de ácidos 3-(3-cloro-2-hidroxibenzoil)propiónicos y 3-(3-cloro-4-hidroxibenzoil)propiónico. La esterificación de los ácidos mezclados con metanol-cloruro de hidrógeno y la separación de los productos por cromatografía de columna (sílice, 5/1 cloroformo/éter de petróleo, t.e. 60-80°C) proporcionó 3-(3-cloro-2-hidroxibenzoil)propionato de metilo (t.f. 60-62°C) y 3-(3-cloro-4-hidroxibenzoil) propionato de metilo (t.f. 85-89°C). La hidrólisis de este último éster con la solución de hidróxido de sodio diluido proporcionó ácido 3-(3-cloro-4-hidroxibenzoil)propiónico (t.f. 155-160°C). El ácido puro, al recristalizarse con agua, tenía una t.f. de 160-162°C.

(Hallado: C, 52,69; H, 3,94; Cl, 15,73; M^r, 228/230.



30 exige : C, 52,52; H, 3,97; Cl, 15,51 %; M, 228/230).

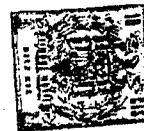


(ii) Se añadieron (1,5 ml, 0,03 mol) de hidrato de hidrazina a una suspensión agitada de ácido 3-(3-cloro-4-hidroxibenzoil)propiónico (4,4 g, 0,02 mol) en agua (25 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. La mezcla resultante se diluyó con agua (25 ml) y se dejó enfriar. Se recogió 6-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (4,09 g, 95 %, t.f. 272-278°C) y se lavó bien con agua. La recristalización con 2-metoxietanol proporcionó la piridazinona pura con una t.f. de 277-281°C.

(Hallado: C, 53,34; H, 4,02; N, 12,37; $C_{10}H_9ClN_2O_2$
exige : C, 53,46; H, 4,04; N, 12,47 %).

(iii) Una mezcla de 6-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (3 g, 0,013 mol), en polvo, epiclo-rohidrina (24 g, 0,24 mol), y piperidina (6 gotas) se calentó en un baño de vapor durante 4,5 horas. La evaporación de la solución dió un aceite (5,84 g) que se disolvió en diclorometano y se agitó con solución de hidróxido sódico diluido (30 ml). La solución orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta dar el epóxido crudo (3,5 g, 95 %). La cromatografía de columna (sílice, mezclas de cloroformo-metanol) proporcionó una 6-[3-cloro-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4,5 dihidro-3(2H)-piridazinona pura (2,9 g, 78 %, t.f. 147,5-149°C). La temperatura de fusión no sufrió cambios después de recristalización con etanol.

(Hallado: C, 55,55; H, 4,63; Cl, 12,65; N, 9,97; M^+ , 280/282. $C_{13}H_{13}ClN_2O_3$ exige: C, 55,62; H, 4,67; Cl, 12,63; N, 9,98 %, M, 280/282)



(iv) Una mezcla agitada de 6- γ -3-cloro-4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil γ -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (2,91 g, 0,01 mol) metanol (58 ml), y t-butilamina (6,6 ml, 0,06 mol) se calentó bajo reflujo durante 90 minutos. La evaporación de la solución a presión reducida vitreo

El clorhidruro (t.f. 229-238°C con descomposición) se re-cristalizó con etanol-éter hasta dar clorhidruro de 6- γ -4-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)-3-clorofenil γ -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona puro con una t.f. de 234-238°C (con descomposición).

(Hallado: C, 52,13; H, 6,49; N, 10,36
 $C_{17}H_{24}ClN_3O_3 \cdot HCl$ exige : C, 52,31; H, 6,46; N, 10,77 %).

Ejemplo 9

Preparación de la 6- γ -3-cloro-4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)fenil γ -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) En una reacción similar a la descrita en el ejemplo 7 a(i) 4-bromo-2-clorofenol proporcionó 4-benciloxi-3-clorobromobenceno (15,3 g. 71 %), que después de cristalización con éter de petróleo (temperatura de ebullición 40-50°C) tenía una t.f. 59,5-60°C.

(Hallado: C, 52,34; H, 3,31. $C_{13}H_{10}BrClO$
exige : C, 52,45; H, 3,39 %).

(ii) Sometiendo el 4-benciloxi-3-clorobromobenceno a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 1(a), puede producirse el compuesto del título.



Ejemplo 10

Preparación de la 6- ζ 3-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

5 (i) Una mezcla de 6-(3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-
piridazinona (21,6 g, 0,11 mol), epiclorohidrina (90 ml,
1,1 mol), y piperidina (1 ml), reducida a polvo fino, se
calentó en un baño de vapor durante 90 minutos. La evapo-
ración de la solución a presión reducida proporcionó un
aceite que se disolvió en diclorometano y se agitó con so-
lución de hidróxido diluido (60 ml). La fase orgánica se
10 lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida has-
ta dar un aceite viscoso (27 g, 96 %). La purificación en
una columna de sílice por elución con cloroformo dió 6- ζ 3-
(2,3-epoxipropoxi)fenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona
15 (16,5 g, 59 %) como aceite que al ser tratado con éter da-
ba un sólido blanco (13,7 g, 49 %, t.f. 108-112°C). El epó-
xido puro, recristalizado con metanol/éter de petróleo (tem-
peratura de ebullición 60-80°C), tenía una t.f. de 110-
112°C.

20 (Hallado: C, 63,96; H, 5,70; N, 11,43; M⁺, 246. C₁₃H₁₄N₂
O₃ exige : C, 63,39; H, 5,73; N, 11,38 %. M, 246).

(ii) Una mezcla agitada de 6- ζ 3-(2,3-epoxipropoxi)fenil 7-
25 4,5-dihidro-3(2H)piridazinona (10 g, 0,004 mol), metanol
(100 ml), e isopropilamina (20,8 ml, 0,24 mol) se calentó
bajo reflujo durante 90 minutos. La evaporación de la so-
lución a presión reducida proporcionó un sólido blanco
(12,5 g, 100 %) que al ser tratado con éter dió 6- ζ 3-(2-
30 hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-



piridazinona (11,7 g, 94 %, t.f. 137-141°C). El hemisulfato, al recristalizarse con metanol acuoso/éter, tenía una t.f. de 256-258°C.

5 (Hallado: C, 53,88; H, 6,67; N, 11,63; SO₄⁻⁻, 13,49; M⁺, 305. C₁₆H₂₃N₃O₃ · 1/2H₂SO₄ exige: C, 54,22; H, 6,83; N, 11,86; SO₄⁻⁻, 13,55 %. M(base)305).

Ejemplo 11

10 Preparación de la 6- \angle 4-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-metoxifenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona.

(i) Una mezcla de 6-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (1,83 g, 0,008 mol), epíclorohidrina (15 g, 0,16 mol), y piperidina (3 gotas) en polvo se calentó en baño de vapor durante 90 minutos. La evaporación a presión reducida dió un aceite (3,54 g) que se disolvió en diclorometano y se agitó con solución de hidróxido de sodio diluido (4,5 ml). La solución orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida hasta dar un aceite (2,7 g). La purificación por cromatografía en columna (sílice, cloroformo) dió 6- \angle 4-(2,3-epoxipropoxi)-3-metoxifenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (2,13 g, 93 %, t.f. 134-136,5°C), que al recristalizarse con etanol y secarse bien mostró una t.f. de 133-137°C.

25 (Hallado: C, 60,64; H, 5,80; N, 9,95; M⁺ 276. C₁₄H₁₆N₂O₄ exige : C, 60,86; H, 5,84; N, 10,14 %, M, 276).

(ii) Una mezcla agitada de 6- \angle 4-(2,3-epoxipropoxi)-3-metoxi-fenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (1,2 g, 0,0043

30



mol), metanol (24 ml), y t-butilamina (2,76 ml, 0,026 mol) se calentó bajo reflujo durante 90 minutos. La evaporación de la solución a presión reducida dió un residuo vítreo (1,44 g, 95%). El hemisulfato crudo de la 6- \angle 4-(3-butilamino-2-hidroxiopropoxi)-3-metoxifenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (t.f. 266-268,5°C) se recristalizó con metanol-éter para dar el hemisulfato puro con una t.f. de 270-272°C con descomposición.

(Hallado: C, 52,88; H, 6,91; N, 10,14; S, 3,90. $C_{18}H_{27}N_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4 \cdot \frac{2}{3}H_2O$: exige: C, 52,67; H, 7,20; N, 10,24; S, 3,91 %).

Ejemplo 12

Preparación de la 6- \angle 3-(3-t-Butilamino-2-hidroxiopropoxi)-4-metilfenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) Una suspensión agitada de ácido 3-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)propiónico (6,75 g, 0,032 mol) en agua (40 ml) se trató con hidrato de hidrazina (2,4 ml, 0,048 mol) y se calentó bajo reflujo durante una hora. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se enfrió, y el producto se recogió y posteriormente se lavó con agua. (6,36 g, 96 %, t.f. de 215-218°C). La cristalización con etanol proporcionó 6-(3-hidroxi-4-metilfenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona, t.f. de 216-218°C.

(Hallado: C, 64,80; H, 5,94; N, 13,52; M^+ , 204. $C_{11}H_{12}N_2O_2$ exige: C, 64,69; H, 5,92; N, 13,72 %, M, 204).



(Hallado: C, 56,51; H, 7,35; N, 10,83; SO₄, 12,84; M⁺, 333. C₁₈H₂₇N₃O₃·1/2 H₂SO₄. exige: C, 56,53; H, 7,38; N, 10,98; SO₄, -- 12,55 %; M(base), 333).

5

Ejemplo 13

Preparación de la 6-(4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropo-
xi)-3-nitrofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona.

10 (i) Durante 35 minutos se añadieron 7,47 g, 0,038 mol) de ácido 3-(4-hidroxibenzoil)propiónico en polvo a ácido ní-
trico fumante bien agitado (15 ml) enfriado a -10 y -5°C. La solución se agitó durante otros 10 minutos a -5°C, se introdujo en agua de hielo (400 ml), recogién-
15 dose el producto crudo y lavándose con agua (8,22 g, 89 %, con una t. f. de 150-165°C). Se retiró el ácido 6-(3,5-dinitro-4-hi-
droxibenzoil)propiónico (t.f. 184-188°C) por paso a través de una columna corta de sílice, obteniéndose el ácido 6-
(4-hidroxi-3-nitrobenzoil)propiónico, que al recrystalizarse con agua tenía una t.f. de 172-174°C.

20

(Hallado: C, 50,12; H, 3,85; N, 5,60; M⁺, 239. C₁₀H₉NO₆ exige : C, 50,21; H, 3,79; N, 5,86 %, M, 239).

25

(ii) Se añadió 0,775 ml, 0,015 mol) de hidrato de hidra-
zina a una suspensión agitada de ácido 3-(4-hidroxi-3-nitro-
benzoil)propiónico (3,7 g, 0,015 mol) en 37 ml de agua y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. La mez-
cla resultante se diluyó con agua, se enfrió, y el produc-
to se recogió y se lavó con agua (3,31 g, 91 %, t.f. 253-
257°C con descomposición). La 6-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-
30 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona recrystalizada con 2-metoxi-



etanol tenía una t.f. de 251-257°C (con descomposición).

(Hallado: C, 50,78; H, 3,92; N, 18,05; M^t, 235. C₁₀H₉N₃O₄ exige: C, 51,06; H, 3,86; N, 17,87 %; M, 235).

5

10

15

20

25

30

(iii) Una mezcla, de 6-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (3,09 g, 0,013 mol), epiclorohidrina (18 g, 0,195 mol), y piperidina (4 gotas), en polvo, se calentó en un baño de vapor durante 5 horas. La mezcla fría se diluyó con éter y se recogió una mezcla de 6- \sphericalangle 4-(2,3-epoxi-propoxi)-3-nitrofenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona y 6- \sphericalangle 4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-3-nitrofenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (3,41 g, t.f. de 145-158°C). La evaporación del filtrado a presión reducida dió otros 0,54 g, adicionales con una t.f. de 150-158°C. El tratamiento del producto mezclado con carbonato potásico en dimetilformamida produjo el epóxido crudo con una t.f. de 140-145°C.

(iv) Una mezcla de 6- \sphericalangle 4-(2,3-epoxipropoxi)-3-nitrofenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona y 6- \sphericalangle 4-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-3-nitrofenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (0,9 g,) se agitó con metanol (9 ml) e isorpropilamina (1,6 ml) y se calentó bajo reflujo durante 60 minutos. La evaporación a presión reducida proporcionó un sólido vítreo, 0,96 g, a partir del cual se aisló la 6- \sphericalangle 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3-nitrofenil \sphericalangle -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona como su clorhidruro (t.f. 210-215°C) por cromatografía de columna (sílice, mezclas cloroformo-metanol).



(Hallado: M^+ , 350. $C_{16}H_{22}N_4O_5 \cdot HCl$ exige: $M(\text{base})$, 350).

Ejemplo 14

Preparación de la 6- \angle 4-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)-3-nitrofenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

5 (i) Una mezcla agitada de 6- \angle 4-(2,3-epoxipropoxi)-3-nitrofenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona cruda (3,3 g, 0,011 mol), metanol (70 ml), y t-butilamina (7,2 ml, 0,068 mol), se calentó suavemente bajo reflujo durante 105 minutos. La solución filtrada se evaporó a presión reducida hasta obtenerse una espuma color anaranjado (4 g, 97 %). La base en crudo (3,77 g) se digirió con agua (200 ml) y se añadió ácido acético glacial hasta un pH de 4, filtrándose y lavándose a continuación la solución con diclorometano (3 x 100 ml). La fase acuosa se trató con solución de carbonato potásico hasta un pH de 9, y acto seguido se extrajo con diclorometano, lavándose los extractos orgánicos combinados con un poco de agua. La evaporación de la solución seca proporcionó 6- \angle 4-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)-3-nitrofenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona cruda (2,82 g. t.f. aproximadamente 92-105°C). Después de dos recristalizaciones con acetato de etilo, la base libre (t.f. aproximadamente 124°C) se convirtió en su clorhidru-
10
15
20
25 ro con una t.f. de 260-262°C. El clorhidru-
ro puro recristalizado con metanol-éter, tenía una t.f. de 263-265°C (descomposición).

(Hallado: C, 50,66; H, 6,36; N, 13,71. $C_{17}H_{24}N_4O_5 \cdot HCl$ exige : C, 50,94; H, 6,29; N, 13,98 %).



Ejemplo 15

Preparación de la 6- γ -4-(3-t-butilamino-2-hidroxiopoxi)-3-morfolinofenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

5 (i) 7 g, 0,16 mol de óxido de etileno se añadieron a una suspensión de 3,76 g, 0,02 mol de 2-amino-4-bromofenol en una mezcla de ácido acético (1 ml), agua (2 ml), y etanol (10 ml), agitándose la mezcla durante la noche. Se añadió más óxido de etileno (7 g, 0,16 mol), y la mezcla se agitó durante 24 horas. El residuo después de evaporación a presión reducida se disolvió en cloroformo y se lavó con solución de hidróxido de amonio al 10 % (2 x 10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloroformo (2 x 10 ml) que a su vez se lavó con agua (10 ml). Las soluciones combinadas de cloroformo se secaron y evaporaron hasta obtenerse 4-bromo-2-N-bis (2-hidroxietyl) aminofenol como un aceite viscoso color marrón (5 g, 90 %).

20 (ii) 2,5 g de 4-bromo-2-bis (2-hidroxietyl)aminofenol se disolvieron en 25 ml de ácido sulfúrico al 70 % y la solución se calentó a 160°C durante tres horas, se dejó enfriar y a continuación se neutralizó con solución saturada de carbonato sódico. La extracción con éter y la evaporación de los extractos proporcionó 4-bromo-2-morfolinofenol crudo que se recristalizó con éter dando el fenol puro (1,4 g, 60 %, t.f. 128°C).

30 (iii) Una mezcla bien agitada de 4-bromo-2-morfolino fenol (4,44 g, 0,017 mol), cloruro de bencilo (2,3 ml, 0,02 mol), carbonato potásico (4,75 g, 0,034 mol), y acetona seca (60 ml) se calentó bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla se



5 diluyó con agua, se extrajo con éter y los extractos combinados se lavaron con solución diluida de hidróxido de sodio y con agua. La extracción de la solución etérea con ácido clorhídrico concentrado y la evaporación de estos extractos a presión reducida proporcionó clorhidru-
10 ro de 4-benciloxi-3-morfolinobromobenceno, que se recogió y lavó con éter (5,29 g, 80 %, t.f. de 164-174°C). El clorhidru- ro, recristalizado con etanol, tenía una t.f. de 168-177°C. Una suspensión del clorhidru-
15 ro en agua se trató con un exceso de carbonato potásico y el 4-benciloxi-3-morfolinobromobenceno se extrajo en éter. La evaporación de los extractos de éter dió la base libre con una t.f. de 84-87°C.

(iv) Sometiendo el 4-benciloxi-3-morfolinobromobenceno a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 1(a), puede producirse el compuesto del título.

Ejemplo 16

Preparación de la 6-(2-alil-3(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)fenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

20 (i) 4,5 ml, 0,09 mol de hidrato de hidrazina se añadieron a una solución agitada de (1,9 g, 0,0077 mol) de 3-(2-alil-3-hidroxibenzoil)propionato de metilo (20 ml) de ácido acético glacial, calentándose la mezcla bajo reflujo durante
25 8 horas. La solución se evaporó a presión reducida dejando un aceite viscoso que se trituró con agua tibia hasta obtenerse 6-(2-alil-3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona (1,1 g, 62 %), idéntica a la obtenida en el ejemplo 6(b) (ii).



(ii) Sometiendo la 6-(2-alil-3-hidroxifenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 7(b) (iii) (iv), puede producirse el compuesto del título.

5

Ejemplo 17

Preparación de la 6-[3-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-4,5-dimetilfenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

10

Sometiendo ácido 3-(3,4-dimetilbenzoil)propiónico a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 25(i) 21(i)-(ii) puede producirse el compuesto del título

Ejemplo 18

15

Preparación de la 6-[4-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianofenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

Sometiendo el 2-cianofenol a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 8, puede producirse el compuesto del título.

20

Ejemplo 19

Preparación de la 6-[5-Acetamido-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil]-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

25

(i) Se añadió ácido nítrico (d. 1,52; 50 ml) gota a gota a una suspensión agitada de ácido 3-(2-hidroxibenzoil)propiónico (30 g) en ácido acético glacial (250 ml) a 5-10°C. Se permitió que la mezcla se calentara lentamente hasta los 30-35°C, en cuyo momento desprendía calor y se necesitó refrigeración exterior para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de los 45°C. Una vez ter-

30



5 minada la fase exotérmica de la reacción, se agitó la solución resultante durante otros 60 minutos y a continuación se vertió en agua de hielo (750 ml). El precipitado amarillo resultante, una mezcla cruda de ácido 3-(2-hidroxi-5-nitrobenzoil)propiónico y ácido 3-(2-hidroxi-3-nitrobenzoil)propiónico, se lavó con agua, se secó y se utilizó como tal para la presente reacción (36,0 g, t.f. 152-156; M⁺, 239, M, 239).

10 (ii) La mezcla anterior de ácidos (60 g) se disolvió en metanol seco (800 ml) y se pasó gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución que hervía suavemente durante dos horas, evaporándose el disolvente a presión reducida. Se añadió cloroformo (200 ml) al residuo y la solución resultante se lavó a su vez con bicarbonato sódico acuoso
15 (200 ml) y con agua. Acto seguido se secó y se evaporó y la solución a presión reducida hasta obtenerse un residuo sólido (55 g). La separación de los ésteres isométricos se obtuvo por elución con cloroformo y con mezclas de cloroformo/metanol a partir de una columna de sílice. De esta forma se obtuvo 3-(2-hidroxi-nitrobenzoil)propiónico de metilo, como sólido (25,3 g, 40 %). La cristalización con tetracloruro de carbono dió el producto como agujas y una
20 t.f. de 90-93°C.

25 (Hallado: C, 52,16; H, 4,36; N, 5,38; M⁺, 253. C₁₁H₁₁NO₆ exige : C, 52,17; H, 4,38; N, 5,53 %; M, 253).

30 (iii) (19,0 g) de 3-(2-hidroxi-5-nitrobenzoil)propionato de metilo se disolvieron en solución de hidróxido de sodio



(2N; 600 ml) y la solución resultante se calentó en un baño de vapor durante 60 minutos. La acidificación de la solución enfriada por ácido clorhídrico diluido dió ácido 3-(2-hidroxi-5-nitrobenzoil)propiónico blanco que se lavó con agua y se secó para utilizar en la siguiente reacción.
(17,4 g; t.f. 175-178°C).

(iv) Una solución de (5,5 g) de ácido 3-(2-hidroxi-5-nitrobenzoil)propiónico en solución de hidróxido de amonio (5N; 100 ml) se añadió a una solución hirviendo y agitada de heptahidrato sulfato ferroso (45 g) en agua (200 ml). Se continuó la agitación bajo reflujo durante otros 60 minutos, se añadió solución de hidróxido de amonio hasta la mezcla tuvo un pH de 9, se filtró la mezcla de reacción a través de Kieselguhr y el filtrado se evaporó hasta que se secó. El residuo sólido se recristalizó con etanol obteniéndose unas agujas color amarillo claro de ácido 3-(5-amino-2-hidroxibenzoil)propiónico (2,2 g, 46 %, t.f. 158-160°C; M^+ , 209, M , 209).

(v) Una solución de hidróxido de sodio (0.2 N) se añadió a 2,4 g de ácido 3-(5-amino-2-hidroxibenzoil)propiónico hasta que se habían disuelto todos los sólidos. A la solución se añadió rápidamente anhídrido acético (3,0 ml) (pH 10) con agitación vigorosa a 10-15°C, después de lo cual la lectura del pH se encontraba en la gama de 4 a 5, y continuándose la agitación durante otros 60 minutos. El sólido que precipitó se recogió y se lavó con agua, obteniéndose una segunda recogida por evaporación del filtrado y adición de agua al residuo. Los sólidos combinados



se recristalizaron con etanol obteniéndose ácido 3-(5-acetamido-2-hidroxibenzoil)propiónico (2,2 g, 76 %), t.f. 205-206°C.

5 (Hallado: C, 57,13; H, 5,25; N, 5,57; M⁺, 251. C₁₂H₁₃NO₅
exige: C, 57,37; H, 5,22; N, 5,58 %, M, 251).

10 (vi) Se hizo pasar gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución que hervía suavemente de ácido 3-(5-acetamido-2-hidroxibenzoil)propiónico (1,2 g) en metanol seco (20 ml) hasta que terminó la esterificación. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua de hielo y se añadió cloroformo. El extracto de cloroformo se lavó con solución de bicarbonato sódico, y después con agua, y finalmente se secó y evaporó para dejar 3-(5-acetamido-2-hidroxibenzoil)propionato de metilo como un sólido (0,75 g, 59 %; t.f. 145-147°C; M⁺, 265, M 265)

20 (vii) (0,75 g) de 3-(5-acetamido-2-hidroxibenzoil)propionato de metilo, 0,39 g, de carbonato de potasio anhidro, 0,78 g, de epibromohidrina y 20 ml. de metil-etil-cetona seca se agitaron y se calentaron bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró, se evaporó el filtrado a presión reducida y el aceite residual se purificó por elución en una columna de sílice con cloroformo/metanol. Se obtuvo 3-(5-acetamido-2-(2,3-epoxi-propoxi)benzoil)propionato de metilo como aceite que se solidificó (0,52 g, 57 %, t.f. de 84-87°C; M⁺, 321, M 321).

30 (viii) Una solución de 3-(5-acetamido-2-(2,3-epoxi-pro-



poxi)benzoil /propionato de metilo (0,52 g), t-butilamina (20 ml) y metanol (10 ml) se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La evaporación de la mezcla de reacción dejó un aceite residual que se disolvió en etanol y a continuación se añadió éter. El 3- / 5-acetamido-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)benzoil /propionato de metilo se depositó como sólido cristalino. (0,21 g, 33 %; t.f. 127-128°C; M⁺, 394, M 394).

(ix) Una solución de 3- / 5-acetamido-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)benzoil /propionato de metilo (0,21 g) e hidrato de hidrazina (0,12 ml) en 5 (ml) de ácido acético glacial se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó un residuo vítreo al que se añadió solución de hidróxido de sodio (2N, 10 ml). La solución resultante se extrajo bien con cloroformo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y evaporaron hasta obtenerse un residuo blanco quebradizo que se recristalizó con isopropanol/éter hasta obtenerse 6- / 5-acetamido-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)fenil /-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona como sólido blanco (0,16 g 80 %, t.f. 102-109°C; M⁺ 376, M 376).

Ejemplo 20

6- / 2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)-4-clorofenil /-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

Sometiendo ácido 3-(4-cloro-2-hidroxi)benzoil)propiónico a una serie de reacciones similares a las descritas en los ejemplos 8(i) y 2, puede producirse el compuesto del



título.

Ejemplo 21

Preparación de la 6- γ -3-(3-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-fluorfenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) En una reacción similar a la descrita en el ejemplo 19 (iv), el ácido 3-(4-fluor-3-nitrobenzoil)propiónico se redujo a ácido 3-(3-amino-4-fluorbenzoil)propiónico.

(ii) Acido 3-(3-Amino-4-fluorbenzoil)propiónico se diazotizó con nitrito sódico en solución de ácido sulfúrico y el sulfato de diazonio se descompuso en solución hirviendo de ácido sulfúrico para obtenerse el ácido 3-(4-fluoro-3-hidroxi-benzoil)propiónico.

(iii) Sometiendo el ácido 3-(4-fluoro-3-hidroxibenzoil)propiónico a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 8(ii-iv) puede producirse el compuesto del título.

Ejemplo 22

Preparación de la 6- γ -4-aliloxi-3-(2-hidroxi-3-isopropil-amino-propoxi)-fenil)-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propionato de metilo se desmetiló con tribromuro de boro en diclorometano a -80°C obteniéndose 3-(3,4-dihidroxibenzoil)propionato de etilo, t.f. $116-117^{\circ}\text{C}$.

(ii) 3-(3,4-dihidroxibenzoil)propionato de etilo se aciló selectivamente con cloroformato de etilo en hidróxido



de sodio acuoso hasta obtenerse el derivado 3-carboetoxio-
xi, que se sometió a reflujo en acetona, con bromuro de
alilo y carbonato potásico, hidrolizándose el producto has-
ta obtenerse el ácido 3-(4-aliloxi-3-hidroxi-benzoil)pro-
piónico.

(iii) Se sometió al ácido 3-(4-aliloxi-3-hidroxibenzoil)
propiónico a una serie de reacciones similares a las del
ejemplo 2 produciéndose el compuesto del título.

Ejemplo 23

Preparación de la 6-(2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi) fenil 7-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) Una mezcla de (3,0 g) de 2-hidroxi-pioferona (2,45 g)
de clorhidruro de dimetilamina (0,6 g) de paraformaldehido
(0,5 ml) de ácido clorhídrico concentrado y (30 ml) de eta-
nol absoluto se calentó bajo reflujo con agitación durante
12 horas. La mezcla se avaporó hasta secarse y el residuo
se trató con isopropanol. El sólido blanco resultante se
filtró, se lavó con éter y se secó hasta obtenerse el clor-
hidruro de 2-(3-dimetilamino-2-metilpropionil)fenol (1,6 g),

(ii) Una mezcla de (2,70 g) de clorhidruro de 2-(3-dimetil-
amino-2-metilpropionil)fenol, (1,3 g) de cianuro potásico
y 50 ml, de agua, se calentó bajo reflujo durante dos ho-
ras. La mezcla se enfrió, se neutralizó y se extrajo con
cloroformo. Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y el disol-
vente se evaporó y purificó por cromatografía en una colum-
na de sílice hasta obtenerse el 2-(3-ciano-2-metilpropio-
nil)fenol como un aceite anaranjado (1,95 g).



(iii) El 2-(3-Ciano-2-metilpropionil)fenol se hidrolizó con álcali acuoso hasta obtenerse el ácido 3-(2-hidroxibenzoil)-3-metil-proiónico.

5 (iv) Sometiendo el ácido 3-(2-hidroxibenzoil)-3-metil-proiónico a una serie de reacciones similares a las del ejemplo 2, puede prepararse el compuesto del título.

Ejemplo 24

10 Preparación de la 6-[2-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)-6-metoxifenil, 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

(i) Se hizo reaccionar 2,6-dimetoxilitiobenceno con N-metil-succinimida y el producto se hidrolizó para dar el ácido 3-(2,6-dimetoxibenzoil)propiónico

15 (ii) Se sometió la 2,6-dimetoxiacetofenona a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 23 (i)-(iii) hasta obtenerse el ácido 3-(2,6-dimetoxibenzoil)propiónico.

20 (iii) Se desmetiló el ácido 3-(2,6-dimetoxibenzoil)propiónico con tribromuro de boro según el procedimiento general del ejemplo 22(i) obteniéndose 3-(2,6-dihidroxi-benzoil)propiónico.

25 (iv) Se esterificó ácido 3-(2,6-dihidroxi-benzoil)propiónico utilizando metanol/cloruro de hidrógeno y el éster se alquiló con yoduro de metilo hasta obtenerse el 3-(2-hidrox-6-metoxi)benzoilpropionato de metilo.

30



(v) El 3-(2-hidroxi-6-metoxi)benzoilpropionato de metilo se sometió a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 2 hasta obtenerse el compuesto del título.

5

Ejemplo 25

Preparación de la 6-[3-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-4-morfolinofenil]-7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

10

(i) Una suspensión de 50 g. de ácido 3-(4-fluorbenzoil)propiónico en ácido nítrico (d = 1,51, 500 ml) se agitó a -15°C, durante 30 minutos y se pasó a agua de hielo (2 l). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recristalizó con etanol hasta dar ácido 3-(4-fluor-3-nitrobenzoil)propiónico (29,2 g, 46 %) como agujas y una t.f. de 136°C.

15

(ii) Una mezcla de (1,0 g) de ácido 3-(4-fluor-3-nitrobenzoil)propiónico, (4,5 l) de morfolina y (12 ml) de etanol se calentó durante la noche bajo reflujo. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo en etanol hirviendo. Al enfriarse cristalizó el ácido 3-(4-morfolino-3-nitro-benzoil)propiónico como rosetas amarillas (0,4 g, 30 %; t.f. 215°C).

20

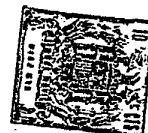
25

(iii) El ácido 3-(4-morfolino-3-nitrobenzoil)propiónico se sometió a una serie de reacciones según los procedimientos generales de los ejemplos 19(iv), 21(ii) y 8(ii-iv) hasta obtenerse el compuesto del título.

30

Ejemplo 26

Preparación de la 6-[3-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi-



4-nitrofenil 7-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

5 (i) Se añadió 3-hidroxipropiofenona en porciones a ácido nítrico fumante enfriado en un baño de sal de hielo. La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos y a continuación se vertió en agua de hielo. La 3-hidroxi-4-nitropropiofenona se separó de la mezcla cruda de nitro-3-hidroxi-propiofenonas por cromatografía en columna.

10 (ii) 3-hidroxi-4-nitropropiofenona se calentó en un baño de vapor con anhídrido acético y trazas de piridina hasta terminar la acetilación. El residuo, después de evaporación de anhídrido acético a presión reducida, se distribuyó entre diclorometano y agua. La evaporación de la solución lavada y seca de diclorometano dió 3-acetoxi-4-nitropropiofenona.

15

(iii) Se añadió 3-acetoxi-4-nitropropiofenoná a una mezcla tibia de clorhidruro de dimetilamina, formaldehído acuoso y anhídrido acético, calentándose la mezcla en un baño de vapor durante dos horas. La evaporación de la solución a presión reducida proporcionó un residuo que se dirigió con acetona caliente, evaporándose la mezcla resultante a presión reducida hasta obtenerse una goma que se distribuyó entre diclorometano y agua. La solución acuosa se separó y se hizo alcalina con solución diluida de hidróxido de sodio y acto seguido se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron hasta obtenerse N,N-dimetil 2-(3-acetoxi-4-nitrobenzoil)propilamina. La cuaternización con yodometano en acetona proporcionó yoduro de \angle (3-acetoxi-4-

20

25

30



nitrobenzoil)propil γ trimetilamonio.

5 (iv) Una solución de yoduro de γ (3-acetoxi-4-nitrobenzoil)propil γ trimetilamonio en metanol acuoso se añadió a una solución de cianuro potásico, agitándose la mezcla durante 6 horas. La solución se decantó del producto crudo, 3-(3-acetoxi-4-nitrobenzoil)butironitrito, que se lavó bien agua y a continuación se hidrolizó con ácido clorhídrico 6 N hirviendo. La extracción de la solución acídica con 10 diclorometano y la evaporación de los extractos combinados proporcionó ácido 3-(3-acetoxi-4-nitrobenzoil)butírico.

15 (v) Se disolvió ácido 3-(3-acetoxi-4-nitrobenzoil)butírico en solución diluida de hidróxido de sodio, calentándose la solución en un baño de vapor, enfriándose y acidificándose con ácido clorhídrico hasta obtenerse 3-(3-hidroxi-4-nitrobenzoil)butírico.

20 (vi) Sometiendo el ácido 3-(3-hidroxil-4-nitrobenzoil)butírico a una serie de reacciones similares a las descritas en los ejemplos 13 (i-iii) y 14, puede producirse el compuesto del título.

Ejemplo 27

25 Preparación de la 6- γ 3-(3-t-butilamino-2-hidroxiopropoxi)-4-cianofenil γ -4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

30 (a) (i) El ácido 3-(4-amino-3-nitrobenzoil)propiónico se diazotizó en ácido clorhídrico acuoso con nitrito sódico y la solución resultante se trató con cianuro cuproso en solución de cianuro potásico hasta obtenerse ácido 3-(4-ciano-



3-nitrobenzoil)propiónico, disponible también por una reacción de desplazamiento del cianuro del ácido 3-(4-fluor-3-nitrobenzoil)propiónico.

5 (ii) Una solución de ácido 3-(4-ciano-3-nitrobenzoil)propiónico en una solución de hidróxido de amonio 5N se añadió a una solución acuosa hirviendo y agitada de sulfato ferroso. El pH se ajustó a 9 con solución de hidróxido de amonio concentrada y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 minutos. El filtrado se concentró y neutralizó con ácido acético glacial hasta obtenerse ácido 3-(3-amino-4-ciano-benzoil)propiónico.

15 (iii) Se diazotizó ácido 3-(3-amino-4-cianobenzoil)propiónico en ácido sulfúrico acuoso con nitrito sódico y la solución resultante se calentó cuidadosamente hasta que terminó la descomposición del sulfato de diazonio. Se precipitó ácido 3-(4-ciano-3-hidroxibenzoil)propiónico de la solución enfriada.

20 (iv) Sometiendo el ácido a 3-(4-ciano-3-hidroxibenzoil)propiónico a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 8(iii-iv), puede producirse el compuesto del título.

25 (b)(i) Se nitró el ácido 3-(3-hidroxibenzoil)propiónico por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 (i) hasta obtenerse una mezcla de ácidos 3-(nitro-3-hidroxibenzoil)propiónico que se esterificó con cloruro de hidrógeno en metanol, La separación en una columna de sili-

30



ce por elución con mezclas cloroformo-metanol proporcionó 3-(3-hidroxi-4-nitrobenzoil)propionato de metilo.

5 (ii) Una mezcla de 3-(3-hidroxi-4-nitrobenzoil)propionato de metilo, carbonato potásico, cloruro de benzoilo, y dimetilformamida se agitó durante la noche, retirándose el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se distribuyó entre agua y éter, extrayéndose la fase acuosa con éter. La solución etérea combinada se lavó a su vez
10 con solución diluida de hidróxido de sodio y agua. La evaporación de la solución seca proporcionó 3-(3-benciloxi-4-nitrobenzoil)propionato de metilo.

15 (iii) Una mezcla agitada de 3-(3-benciloxi-4-nitrobenzoil)propionato de metilo y una solución diluida de hidróxido de sodio se calentó bajo reflujo hasta que se había disuelto todo el sólido. La solución fría se neutralizó y se recogió ácido 3-(3-benciloxi-4-nitrobenzoil)propiónico.

20 (iv) Una solución de ácido 3-(3-benciloxi-4-nitrobenzoil)propiónico en hidróxido de amonio 5 N se añadió a una solución acuosa hirviendo y bien agitada de sulfato ferroso. El pH se ajustó a 9 con hidróxido de amonio concentrado, sometándose la mezcla a reflujo durante 15 minutos. El
25 filtrado se concentró a presión reducida y a continuación se neutralizó con ácido acético glacial hasta obtenerse ácido 3-(4-amino-3-benciloxibenzoil)propiónico.

30 (v) Acido 3-(4-amino-3-benciloxibenzoil)propiónico se diazotizó en ácido clorhídrico acuoso con nitrito sólido y la



solución resultante se trató con cianuro cuproso en solución acuosa de cianuro potásico hasta obtenerse ácido 3-(3-benciloxi-4-cianobenzoil)propiónico.

5 (vi) Se calentó ácido 3-(3-benciloxi-4-cianobenzoil)propiónico con bromuro de hidrógeno al 33 % y la solución se pasó a agua de hielo hasta obtenerse ácido 3-(4-ciano-3-hidroxibenzoil)propiónico.

10 (vii) Sometiendo ácido 3-(4-ciano-3-hidroxibenzoil)propiónico a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 8 (iii)-(iv), puede producirse el compuesto del título.

15 Ejemplo 28

Preparación de 6- \angle 4-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-hidroxifenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

20 Se aciló selectivamente 3-(3,4-dihidroxibenzoil)propiionato de etilo con cloroformo de etilo en la posición 3 como en el ejemplo 22(ii), y a continuación se convirtió como en los ejemplos 2(ii) y 3(i), en 3- \angle 4-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-etiloxicarboniloxibenzoil 7-propionato de etilo. La hidrólisis del éster seguida por ciclización del producto con hidrato de hidrazina como en el ejemplo 2(iv) proporcionó el compuesto del título.

25 Ejemplo 29

Preparación de la 6- \angle 5-amino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil 7-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

30 Se hidrolizó 3- \angle 5-acetamido-2-(3-t-butilamino-2-hi-



droxipropoxi)benzoil /propionato de metilo por ácido acuoso neutralizándose en la solución y evaporándose hasta que se secó. Se extrajo ácido 3- / 5-amino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)benzoil /propiónico del residuo con etanol caliente y los extractos combinados se evaporaron hasta obtenerse el ácido crudo, que se ciclizó por hidrato de hidrazina como en el ejemplo 2(iv) para dar 6- / 5-amino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil / 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona.

5

10

Ejemplo 30

Preparación de 6- / 4-dimetilamonio-3-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fenil / 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

Sometiendo ácido 3-(4-fluoro-3-nitrobenzoil)propiónico a una serie de reacciones similares a las descritas en el ejemplo 25(ii-iii), pero utilizando dimetilamina en lugar de morfolina, puede producirse el compuesto del título.

15

20

Ejemplo 31

Preparación de la 6- / 3-amino-4-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propoxi)fenil / 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

Se redujo 6- / 4-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)-3-nitrofenil / 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona sobre paladio al 10 % en carbon con un exceso de hidrato de hidrazina en etanol hasta obtenerse el compuesto del título.

25

30

Ejemplo 32

Preparación de 6- / 2-(3-t-butilamino-2-hidroxi)propoxi)-5-(metilamino)fenil / 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona



5 (i) Se esterificó ácido 3- γ -5-amino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)benzoil γ propiónico con cloruro de hidrógeno en metanol. La evaporación de la solución a presión reducida proporcionó un residuo que se disolvió en el mínimo de agua, neutralizándose la solución con carbonato sódico y extrayéndose con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron y se evaporaron hasta obtenerse 3- γ -5-amino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)benzoil γ propionato de metilo.

10 (ii) Una solución de 3- γ -5-amino-2-(3-t-butilamino-2-hidroxipropoxi)benzoil γ propionato de metilo en diclorometano se trató con un exceso de anhídrido trifluoracético y carbonato potásico, agitándose la mezcla hasta que terminó la reacción. Se añadió agua a la mezcla y la fase acuosa
15 separada se lavó con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron hasta dar el 3- γ -5-trifluoracetil-t-butilamino-2-trifluoracetoxipropoxi)benzoil γ propionato de metilo.

20 (iii) Se calentó 3- γ -5-trifluoracetilamino-2-(3-N-trifluoracetil-t-butilamino-2-trifluoracetoxipropoxi)benzoil γ propionato de metilo bajo reflujo y durante 10 minutos con un exceso de yoduro de metilo e hidróxido potásico en polvo en
25 acetona seca. El yoduro de metilo y el disolvente se retiraron a presión reducida y el residuo se calentó bajo reflujo con agua durante 10 minutos. La solución se neutralizó y evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con etanol caliente, y los extractos se evaporaron a
30 presión reducida hasta dar el ácido 3- γ -2-(3-t-butilamino-2-



hidroxipropoxi)-5-(metilamino)benzoil γ propiónico.

5 (iv) Sometiendo el ácido 3- γ 2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-
propoxi)-5-(metilamino)benzoil γ propiónico a ciclización
con hidrato de hidrazina por un procedimiento similar al
descrito en el ejemplo 19(ix), puede prepararse el compues-
to del título.

10 NOTA

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento
y así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace
constar que el invento corresponde a una solicitud de Pa-
tente presentada en Inglaterra con el número 58726/73 de
19 de diciembre de 1973, acogiéndose por lo tanto a los
beneficios que conceden los Convenios Internacionales en
20 vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido in-
vento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20
años en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ARIL-
DIHIDROPIRIDAZINONAS SUSTITUIDAS ; caracterizándose por lo
siguiente:

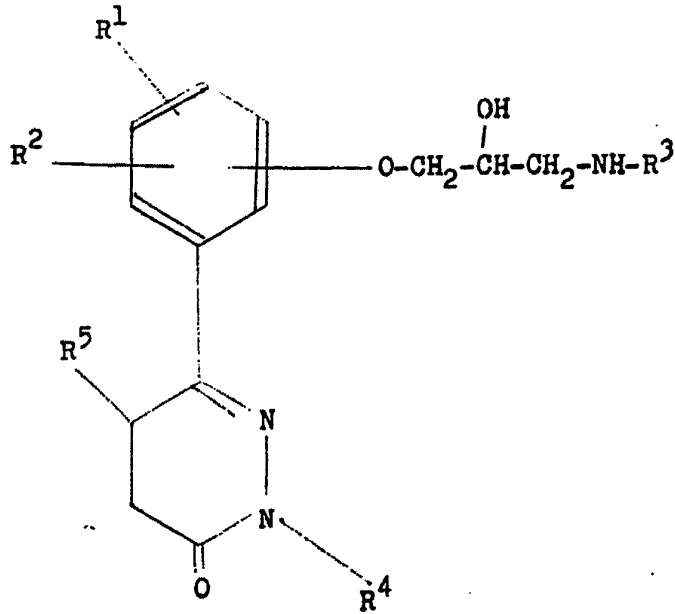
25 1.- Procedimiento para preparar arildihidropiridazi-
nonas sustituidas, de fórmula:

30





5



10

15

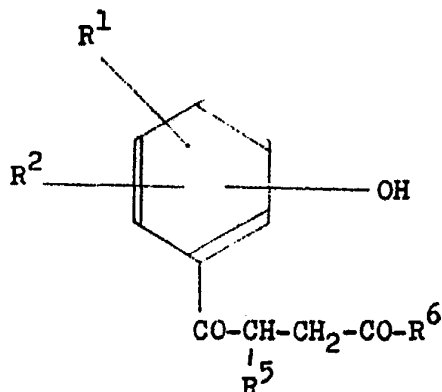
en la que R^1 es hidrógeno, alquilo inferior saturado e insaturado, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi inferior, alquinoxilo inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior y amino cíclico sustituido, tal como morfolino; R^2 es hidrógeno, metilo o junto o con R^1 forma un anillo benceno fusionado al anillo benceno mostrado para formar un grupo naftilo; R^3 es isopropilo o terc-butilo; y R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o metilo; a partir de un compuesto de fórmula:

30





5



10

15

en la que R¹, R² y R⁵ se definen como anteriormente y R⁶ es hidroxilo, amino, alcoxi inferior o alquilamino inferior; caracterizado porque (a) se hace reaccionar primero el grupo hidroxilo con una epihalohidrina y luego con una amina de fórmula R³NH₂ en donde R³ se define como anteriormente y (b) se cicliza el grupo -COCH-CH₂-CO-R⁶ con hidrazina o R⁵

metilhidrazina, para formar un derivado de dihidropiridazinona; efectuándose dichas etapas en cualquier orden.

20

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar compuestos en donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior saturado e insaturado, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, amino, acilamino, alquilamina inferior, dialquilamino inferior y amino cíclico sustituidos y R² es hidrógeno o junto con R¹ forma un anillo benceno fusionado al anillo benceno mostrado para formar un grupo naftilo; la reacción inicial de la etapa (a) se efectúa con epiclorhidrina.

30

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cadena lateral 3-alquilamino-2-hidroxilo-





1-propoxi está en posición orto con respecto al anillo piridazina y dicha etapa (a) se efectúa antes de la etapa (b).

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cadena lateral 3-alquilamino-2-hidroxi-1-propoxi está en posición meta o para con respecto al anillo piridazina y dicha etapa (b) se efectúa antes de la etapa (a).

10 5.- Procedimiento para preparar arildihidropiridazinonas sustituidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 58 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 ABR. 1975

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES
LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MUDEY
p. p. Firmados L. Gacía Fernández

