



401407
338487

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de SEPERIC, entidad suiza, domiciliada en Morat (Fribourg, Suiza), Ryfstrasse 196, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIRIDAZONA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a una familia de compuestos químicos nuevos, dotados de propiedades terapéuticas.

- Estos compuestos (1) son los de la fórmula general ilustrada por la figura 1 del dibujo anexo, en la cual
5. R es hidrógeno o al menos un sustituyente en posición orto, meta o para, constituido por un halógeno, un grupo alquilo, alcoxi o hidroxilo; R₁ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; X es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y n es un número entero igual a 1 o más,
10. no siendo necesariamente idénticos los diversos grupos X cuando n es superior a 1, y C^{H} es un grupo alfa-, beta-

338487

9 MAR



o gama-piridilo eventualmente substituído, así como sus sales de adición con ácidos, en particular ácidos farmacéuticamente aceptables.

5. Los compuestos (1) son, así, fenil-6-piridazonas 3-substituidas.

Los compuestos (1) tienen una actividad psicotrópica, es decir, que participan en los tratamientos que permiten influir sobre el sistema nervioso central de los pacientes. Tienen, igualmente, una acción espasmolítica.

10. Para preparar estos compuestos se recurre a un procedimiento que presenta una analogía con el descrito por la solicitante en la solicitud de patente española Nº 31 235/66 y cuyas etapas principales son ilustradas por la figura 2 del dibujo anexo.

15. Este procedimiento se caracteriza por la utilización, como productos de partida, de ácidos alfa-alcohol-gama-cetónicos (IV), a su vez preparados (etapa a) por condensación en frío, en presencia de potasa u otra base alcalina, en metanol u otro disolvente apropiado, de aril-cetonas (II) con las sales alcalinas de ácidos alfa-cetónicos, (III).
20. Después de neutralización y eliminación del disolvente en vacío, la solución restante es extraída en medio ácido por medio de éter o por cualquier otro disolvente apropiado. El ácido (IV) buscado, es extraído por paso a través de una solución bicarbonatada, seguido por una precipitación en medio ácido.
25.

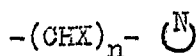
Partiendo del ácido alfa-alcohol-gama-cetónico (IV) así obtenido, el procedimiento según la invención se caracteriza por el hecho de condensar este ácido o un éster del mismo, con una hidracina de fórmula general $H_2N-NH-R_5$,

338487

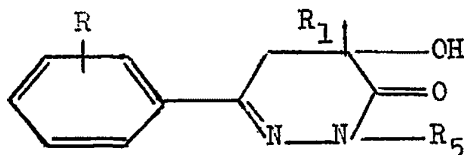
9 MAR



en la cual R₅ es hidrógeno o un grupo:



obteniendo así una piridacinona de fórmula:



deshidratar esta piridacinona en la piridazona correspondiente y, cuando R₅ es hidrógeno, introducir el grupo -(CH-

5. X)_n - N por condensación con un halogenuro de fórmula Y-
 -(CHX)_n - N, en la cual Y es un halógeno, teniendo lugar la deshidratación y esta condensación en un orden cualquiera la una con respecto de la otra, después de lo cual se salfifica, si se desea, el compuesto (I) obtenido, con ayuda
10. de un ácido.

Se examinará, ahora con más detalle, las diversas etapas del procedimiento en relación con la figura 2. En esta figura se ha distinguido, para una mayor claridad, el caso en el cual, en la hidracina H₂N-NH-R₅, R₅ es hidrógeno, de aquél en que R₅ es -(CHX)_n - N.

15. Así la condensación del ácido alfa-alcohol-gama-cetónico (IV) con la hidracina no substituida (V) constituye la etapa b, mientras que la condensación con la hidracina substituida (V bis) constituye la etapa b₁.

20. La condensación con la hidracina según b o b₁ se efectúa en un disolvente apropiado, tal como el butanol que permite, gracias a la formación de un azeotropo, eliminar las dos moléculas de agua resultantes de la condensación. Es de notar que esta condensación también se puede efectuar
25. muy fácilmente con los ácidos alfa-alcohol-gama-cetónicos

338487



(IV) bajo la forma de ésteres simples (metílicos, etílicos, etc.).

5. Se llega así, según que se opere de acuerdo con la vía b o b₁, a las piridacinonas (VI) y (VI bis) respectivamente, que conviene deshidratar a continuación en las piridazonas correspondientes.

Esta deshidratación, llevada a cabo sobre los compuestos (VI) constituye la etapa c, y sobre los compuestos (VI bis) la etapa c₁.

10. Se lleva a cabo por calentamiento moderado de la piridacinona en solución en un medio ácido para proporcionar la piridazona correspondiente, que es separada por precipitación en agua fría. Esta deshidratación, llevada a cabo sobre un hidroxilo terciario, es realizada con un rendimiento muy bueno. Ello constituye una de las originalidades y una de las grandes ventajas del presente procedimiento en relación con la técnica anterior, resultante de la elección, según el invento, de ácidos alfa-alcohol-gama-cetónicos (IV) como productor de partida. Es de notar que esta deshidratación no es precedida obligatoriamente por el aislamiento de la piridazinona. Se puede, por tanto, realizar en una sola etapa los estadios b y c o b₁ y c₁ calentando el ácido (IV) con la hidracina (V o V bis) en medio acético y en presencia de una pequeña cantidad de ácido clorhídrico.

15.

20.

25.

30. Siguiendo la etapa c₁ se llega directamente a la piridazona (I) terapéuticamente activa. Por el contrario, siguiendo la etapa c se llega a la piridazona no substituida en 2 (VII) que aún es necesario piridinalquilar en esta posición. Para ello (etapa d), se condensa la piridazona

338487



(VII) con un halogenuro de piridinalquilo (compuesto VIII, Y = halógeno). La condensación se puede operar en presencia de un alcoholato alcalino, tal como el metilato o el etilato de sodio, en el seno del alcohol correspondiente.

5. En una variante, se puede realizar esta condensación en el seno de agua, en presencia de una base alcalina, tal como la sosa.

10. Por comodidad de la exposición se ha descrito en lo que antecede las etapas c y d como sucediéndose en este orden, lo cual constituye, efectivamente, uno de los modos operatorios posibles. No obstante, las etapas c y d pueden desarrollarse en el orden inverso (esto no ha sido ilustrado a fin de no sobrecargar el dibujo). En este último caso es la piridacinona (VI) la que es piridilalquilada para desembocar en el compuesto (VI bis), de manera que se vuelve al caso ya examinado.

15. Las piridazonas (I), de carácter básico, pueden ser transformadas en sales apropiadas, por ejemplo clorhidratos o sales de ácidos orgánicos para facilitar su utilización.

20. Los ejemplos que siguen ilustran la invención.
- En los ejemplos 1 y 2 se ha descrito únicamente la etapa d del procedimiento, la preparación de la metil-4-fenil-6-piridazona-3 (compuesto VII, R = H, R₁ = CH₃), que sirve de materia prima y ya ha sido descrita en la demanda de patente española precitada.

25. E J E M P L O 1.
(gama-picolil)-2-metil-4-fenil-6-piridazona-3. (Compuesto I, R = H, R₁ = CH₃, (CH₂)_n = CH₂, ^(N) = gama-piridilo).

En un balón de 500 ml introducir 160 ml de etanol



338487

- y 4,6 g (0,2 átomo-gramo) de sodio, y añadir 0,2 mol de metil-4-fenil-6-piridazona-3 (VII), entibiando para disolver. Añadir luego una suspensión de 0,2 mol de clorhidrato de clorometil-4-piridina (VIII) y 160 ml de etanol que contiene 4,6 g de sodio. Calentar a reflujo durante 5 horas. Dejar enfriar, eliminar el cloruro de sodio por filtración. Evaporar a sequedad, en vacío, el filtrado, disolver el residuo en 600 ml de agua que contiene 26 ml de ácido clorhídrico (densidad 1,19). Enfriar en baño de hielo a $+5^{\circ}\text{C}$ y precipitar la base por adición de 100 ml de lejía de sosa aproximadamente 10 N. Después de escurrido y lavado con agua, se obtienen 55,3 g de (gama-picolil)-2-metil-4-fenil-6-piridazona-3 bruta.

15. Esta base es transformada en clorhidrato o en otras sales según los métodos habituales. El clorhidrato funde (en tubo) a 209°C .

E J E M P L O 2

(alfa-picolil)-2-metil-4-fenil-6-piridazona-3. Compuesto I, $R = H$, $R_1 = \text{CH}_3$, $(\text{CHX})_n = \text{CH}_2$, $\text{N} = \text{alfa-piridilo}$.

20. Se calienta a 70°C al baño maria 200 ml de agua que contiene 25 ml de lejía de sosa de $36^{\circ}\text{B}^{\circ}$. Bajo agitación se añade 18,62 g (0,1 mol) de metil-4-fenil-6-piridazona-3 (VII).

25. Se eleva la temperatura a $80-90^{\circ}$ y se continúa la agitación hasta la disolución.

Se introduce gota a gota, en 30 minutos, una solución acuosa de 18,04 g (0,11 mol) de clorhidrato de clorometil-2-piridina (VIII) en 40 ml de agua manteniendo la temperatura a $80-90^{\circ}\text{C}$: se ensancha un aceite rojo.

30. Se agita aún durante 15 minutos, después de en-

338487 - 9



fría al baño de hielo a $+5^{\circ}\text{C}$, bajo fuerte agitación hasta que el aceite se endurece y luego se granula (aproximadamente 1 h 30 m).

Se agita todavía durante 30 minutos.

5. Se filtra, lava con agua; se obtiene 25 g de (alfa-picolil)-2-metil-4-fenil-6-piridazona-3 bruta.

Esta base es transformada en clorhidrato por el método habitual.

Punto de fusión: $226-228^{\circ}\text{C}$.

10. E J E M P L O 3.

(gama-picolil)-2-metil-4-m-clorofenil-6-piridazona-3. (Compuesto I, $R = m\text{-Cl}$, $R_1 = \text{CH}_3$, $(\text{CHX})_n = \text{CH}_2$, $\text{N} = \text{gama-piridilo}$).

15. En este ejemplo se opera siguiendo las etapas b_1 y c_1 , sin aislar la piridacinona (IV bis) antes de su deshidratación.

La condensación según la etapa b_1 poniendo en acción, a título de compuesto (V bis), la gama-picolil-hidracina, y se describirá previamente la preparación de ésta última.

20. 1.- Gama-picolil-hidracina.

25. Se disuelve 2,4 g de sodio en pastillas (0,06 mol) en 7,5 g de hidrato de hidracina (0,15 mol) a 70°C . Se enfría a temperatura ambiente (25°C) y luego se añade, bajo agitación, a pequeñas fracciones, 4,92 g de clorhidrato de clorometil-4-piridina (0,03 mol).

Se observa un desprendimiento de calor, se mantiene la temperatura a 35°C con un baño de agua fría.

Se agita durante 15 minutos a 30°C .

30. Se añade 2 ml de agua, luego se elimina el exceso

338487



de hidrato de hidracina por destilación en vacío, al baño maría, a 60°C.

5. Se obtiene un residuo pardo rojo que es disuelto en 40 ml de etanol y esta solución es destilada en vacío al baño maría a 60°C, a fin de eliminar el agua restante.

El residuo es recogido con 40 ml de etanol, se filtra el cloruro de sodio y lava con alcohol. Al filtrado se añade 30 ml de butanol, y se destila en vacío al baño maría para eliminar el etanol.

10. Se obtiene una solución butanólica de gama-picolil-hidracina.

2.- Etapa b₁.

15. En un balón de 250 ml se disuelve 7,28 g de ácido alfa-metil-alfa-hidroxi-gama-ceto-gama-(metaclorofenil)-butírico. Compuesto IV, (0,03 mol), en 40 ml de butanol normal.

20. Se añade la solución butanólica de gama-picolil-hidracina. Se remata el balón con una columna de rectificar (columna Vigreux) luego se destila a presión atmosférica el azeótropo butanol-agua que pasa a 92°C.

Se recojen 0,3 a 0,4 ml de agua.

3.- Etapa c₁

25. La solución butanólica restante es llevada a sequedad en vacío, al baño maría, el residuo aceitoso es recogido con 30 ml de ácido acético puro cristalizante, que contiene 1 ml de ácido clorhídrico puro concentrado.

La solución es colocada en una estufa a 100°C durante 2 horas.

30. La solución acética es llevada a sequedad en vacío, al baño maría, el residuo es recogido con 25 ml de clo

338487

19 Mar



roformo, se añade 20 ml de agua y se introduce, bajo agitación y gota a gota, lejía de sosa 10 N hasta que el pH de la fase acuosa sea alcalino.

5. Se decanta la fase orgánica y extrae una segunda vez con 25 ml de cloroformo.

Se reúne los extractos clorofórmicos y lava con agua hasta neutralidad (4 x 10 ml de agua).

La solución clorofórmica es secada sobre sulfato de sodio anhidrido.

10. Se filtra, lava con cloroformo y el filtrado es llevado a sequedad en vacío, al baño maría, obteniéndose un residuo violáceo que es recogido con ácido clorhídrico aproximadamente 0,7 N (agua destilada 90 ml, ácido clorhídrico concentrado 7 ml).

15. Se elimina lo insoluble por filtración y el filtrado es eliminado a 5°C y, bajo agitación violenta, se alcaliniza con 10 ml de lejía de sosa 10 N. Se obtiene un precipitado violeta. Se deja reposar durante 3 horas en baño de hielo, se escurre, lava con agua hasta neutralidad.

20. Se seca en vacío a temperatura ambiente, en presencia de potasa durante una noche. Se obtiene 4 g de (gamma-picolil)-2-metil-4-(metaclorofenil)-6-piridazona-3, coloreada de violeta.

El rendimiento es de 42,5%.

25. Para cristalizar este compuesto se disuelve 4 g de piridazona en 20 ml de etanol entibiando, se trata con carbón durante 15 minutos, se filtra y lava con 2 x 5 ml de etanol caliente.

30. Al filtrado, calentado a ebullición, se añade agua hasta que empieza a producirse un enturbiamiento (aproxima-

338487

28 Mar



damente 50 ml).

La piridazona cristaliza por enfriamiento. Se deja reposar durante una noche en la nevera.

Se escurre, lava con 2 x 5 ml de etanol al 30% y luego con agua.

Se seca en vacío a temperatura ambiente, en presencia de potasa.

Se obtiene un producto ligeramente coloreado que pesa 2,5 g. El rendimiento de cristalización es de 62,5% y el rendimiento de la reacción es, por tanto, de 26,5%.

4.- Preparación del clorhidrato

Se disuelve 2,25 g de piridazona base en 16 ml de acetona en caliente.

Se hace borbotear ácido clorhídrico gaseoso y, por enfriamiento, cristaliza el clorhidrato.

Se deja reposar durante una noche en la nevera.

Se escurre, lava con 2 x 3 ml de acetona fría.

Se seca durante una noche en vacío a temperatura ambiente, en presencia de potasa, obteniéndose 2 g de clorhidrato de (gama-picolil)-2-metil-4-(m-clorofenil)-6-piridazona-3.

Punto de fusión: 210°C. Rendimiento: 76,4%. El rendimiento final es, por tanto, de 20,2%.

En la tabla 1 que sigue se han resumido las propiedades físico-químicas de los compuestos obtenidos siguiendo los ejemplos anteriores, y otros compuestos según la invención, obtenidos de una manera análoga. Las tablas indican igualmente la DL₅₀ en mg/kg de estos compuestos, determinada en el ratón por vía intraperitoneal, salvo indicación contraria.

338487



TABLA I - Piridazonas (I)

R	R ₁	-(CHX) _n	N	Fórmula bruta	Punto de fusión °C	Nº de clave	DL ₅₀
H	CH ₃	CH ₂	α	piridilo C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	226-228	326	260
H	CH ₃	CH ₂	β	piridilo C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	226	327	365
H	CH ₃	CH ₂	γ	piridilo C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	209	328	430
H	-CH ₂ CH ₃	CH ₂	α	piridilo C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	190	360	2500
H	-CH ₂ CH ₃	CH ₂	β	piridilo C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	183	361	340
H	-CH ₂ CH ₃	CH ₂	γ	piridilo C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	237-238	362	600
m-Cl	CH ₃	CH ₂	β	piridilo C ₁₇ H ₁₄ N ₃ OCl	176-177	380	1460 per os
m-Cl	CH ₃	CH ₂	γ	piridilo C ₁₇ H ₁₄ N ₃ OCl	210-211	381	350 per os
m-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	β	piridilo C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	165	383	330
m-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	γ	piridilo C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	204	384	215

El estudio farmacológico de los compuestos (I) ha puesto de evidencia sus propiedades sedantes, analgésicas y antipasmódicas, observándose a veces un efecto hipotensor.

5. Los compuestos han sido sometidos a los dos ensayos de analgesia y al ensayo de actividad sedante siguientes:

a) El primero de los ensayos de analgesia mide la inhibición del número de movimientos de torsión provocados en el ratón por la inyección intraperitoneal de 0,25 ml por ratón, de una solución al 25 ng por 100 ml de paraquinona.

Los compuestos a ensayar son administrados a los animales 10 minutos antes de la inyección de paraquinona,

338487



y los movimientos de torsión son contados durante 1 hora para cada animal. La actividad analgésica observada ha sido cotejada según una escala de 1 a 5.

5. Se ha dado la nota 4 y 5 a los compuestos que inhiben más del 70% de estos movimientos de torsión a una dosis equivalente a 1/5 de la DL₅₀.

b) El segundo de los ensayos de analgesia mide el tiempo de reacción de los ratones a la inmersión de la cola del animal en agua llevada a la temperatura de 58°C.

10. Cuando el animal no ha recibido ningún producto remueve la cola en 1,5 segundos.

Los compuestos a ensayar son administrados a los animales 15 minutos antes de la primera inmersión, se practica la inmersión de la cola cada 30 minutos durante 2 h

15. 30 m.

La actividad observada ha sido cotejada igualmente según una escala de 1 a 5.

20. Han recibido una nota superior o igual a 3 los compuestos que alargan el tiempo de reacción del animal de 3 a 4 segundos a la dosis equivalente al 1/5 de la DL₅₀.

c) La actividad sedante, cotejada según una escala de 1 a 3 cruces ha sido apreciada por un sistema clásico de medida de la actividad espontánea de las ratas. Los animales son colocados en un recinto circular atravesado en muchos lugares por un rayo luminoso, y se cuenta el número de veces que el rayo luminoso es interrumpido por paso del animal.

25.

Los resultados de estos ensayos han sido resumidos en la tabla siguiente:

338487



N° de clave	Analgésia		Efecto sedante
	1er ensayo	2º ensayo	
326	4	1,5	x x
327	5	4	x x x
328	3	3,5	x x x
360	5	3	x
361	5	0	x
362	5	4	x
380	3	1,5	x
381	4,5	4,5	x x
383	3	2,5	x x
384	5	5	x x

La actividad antiespasmódica ha sido apreciada por la técnica clásica del intestino aislado, y todos los compuestos se han mostrado como casi igualmente antiespasmódicos.

5. Estas propiedades analgésicas, sedantes y antiespasmódicas han sido reencntradas en el hombre y pueden, así, ser puestas a beneficio de la clínica humana.

10. Para este fin los compuestos (I) en forma libre o salificada, pueden ser administrados por vía oral, parenteral o rectal a la posología diaria de 100 mg a 2 g. La vía inyectable será reservada más particularmente a los compuestos solubles en agua, pero es posible inyectar los compuestos insolubles en agua, en suspensión o utilizando otro disolvente.

15. Para estas administraciones los compuestos son formulados en composición terapéutica con los vehículos o excipientes propios a estas diversas vías de administración. Las composiciones formuladas en dosis unitaria como

338487

L9



los comprimidos, supositorios, ampollas, contienen preferiblemente 100 a 400 mg de compuesto.

A continuación se da, a título puramente ilustrativo, algunos ejemplos de formulaciones apropiadas:

5.

A) Formulación para ampollas:

Compuesto Nº 328 100 mg
Agua destilada estéril apirógena q.s.p. 5 ml

B) Formulación para un comprimido:

10.

Compuesto Nº 381 250 mg
Lactosa
Amidosa q. s. para un comprimido terminado a 400 mg
Talco

C) Formulación para un supositorio:

15.

Compuesto Nº 384 200 mg
Glicerina semisintética q.s. para un supositorio que pesa 2g.

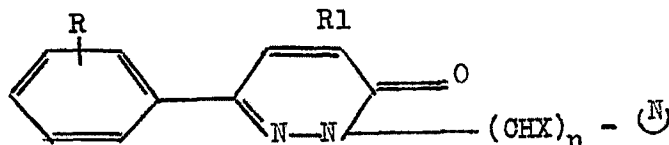
Se sobreentiende que la invención no queda limitada a los modos de puesta en práctica descritos, los cuales no han sido dados más que a títulos de ejemplos.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, de fórmula general:

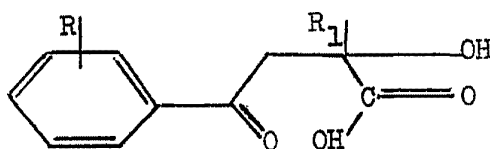


en la cual:

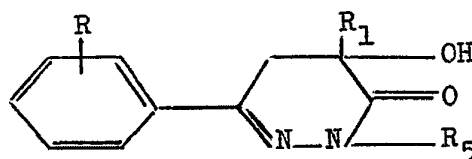
338487



- R es hidrógeno o al menos un substituyente en posición orto, meta o para, constituido por un halógeno, un grupo alquilo, alcoxi o hidroxilo; R₁ es un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; X es hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n es un número entero igual a 1 o más, no siendo necesariamente idénticas las diversas X cuando n es superior a 1, y \textcircled{N} es un grupo alfa-, beta- o gama-piridilo eventualmente substituido, y de las sales de adición de estos compuestos con ácidos, caracterizado por el hecho de condensar un ácido alfa-alcohol-gama-cetónico de fórmula:



- en la cual R y R₁ tienen las significaciones precitadas, o un éster de este ácido, con una hidracina de fórmula general H₂N-NH-R₅, en la cual R₅ es hidrógeno o un grupo -(CHX)_n - \textcircled{N} , obteniendo de esta manera una piridacinona de fórmula:



- deshidratando esta piridacinona es la piridazona correspondiente y, cuando R₅ es hidrógeno, introduciendo el grupo -(CHX)_n - \textcircled{N} por condensación con un halogenuro de fórmula Y-(CHX)_n - \textcircled{K} , en la cual Y es un halógeno, teniendo lugar la deshidratación y esta condensación en un orden cualquiera la una con respecto de la otra, después de lo cual se salifica, si se desea, el compuesto (I) obtenido,

338487

9 MAR.



con ayuda de un ácido.

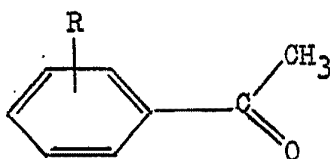
5. 2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la condensación del ácido alfa-alcohol-gama-cetónico y la hidracina es efectuada por calentamiento de los reactivos en el seno de un disolvente que forma un azeótropo con el agua.
10. 3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la deshidratación de la piridacinona es efectuada por calentamiento de la misma en medio ácido.
15. 4. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la condensación del ácido-alfa-alcohol-gama-cetónico y de la hidracina es efectuada por calentamiento de los reactivos en medio acético y en presencia de ácido clorhídrico, lo que asegura, simultáneamente, la deshidratación de la piridacinona formada.
20. 5. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la condensación con el halogenuro de fórmula $Y-(CHX)_n - \overset{N}{\curvearrowright}$ es efectuada en medio alcalino.
25. 6. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que esta condensación es llevada a cabo en presencia de un alcoholato alcalino y en el seno del alcohol correspondiente.
30. 7. Procedimiento para la obtención de nuevos de-



338487

rivados de la piridazona, según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que esta condensación es operada en presencia de una base alcalina y en el seno de agua.

5. 8. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el ácido alfa-alcohol-gama-cetónico es preparado por condensación de un aril-cetona de fórmula:



10. con una sal alcalina de un ácido de fórmula $R_1\text{-CO-COOH}$, en las cuales R y R_1 tienen las significaciones precitadas.

15. 9. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (alfa-picolil)-2-metil-4-fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

20. 10. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (beta-picolil)-2-metil-4-fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

25. 11. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (gama-picolil)-2-etil-4-fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

12. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las rei-



338487

vindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (alfa-picolil)-2-etil-4-fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

5. 13. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (beta-picolil)-2-etil-4-fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

10. 14. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (gama-picolil)-2-etil-4-fenil-6-piridazona -3- y sus sales.

15. 15. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por el hecho de comprender (beta-picolil)-2-metil-4-(m-cloro)fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

20. 16. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (gama-picolil)-2-metil-4-(m-cloro)fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

25. 17. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (beta-picolil)-2-metil-4-(m-metoxi)fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

30. 18. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona, según una cualquiera de las rei-

338487

19



vindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que se prepara la (gama-picolil)-2-metil-4-(m-metoxi)fenil-6-piridazona-3 y sus sales.

5. 19. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la piridazona.

La presente memoria consta de diecinueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 9 de marzo de 1967

SEPERIC

p.a. L. FONTE

BB

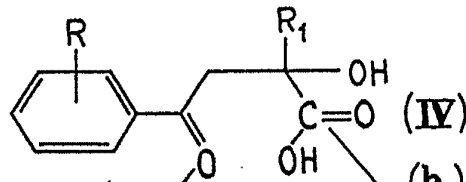
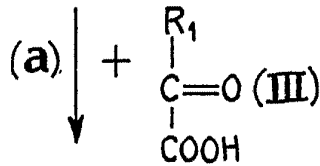
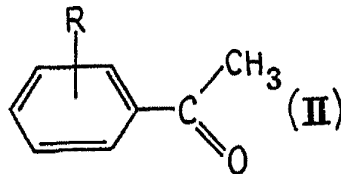
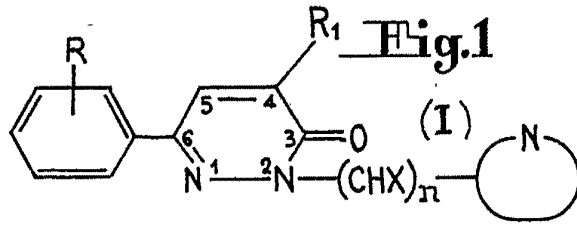
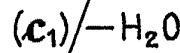
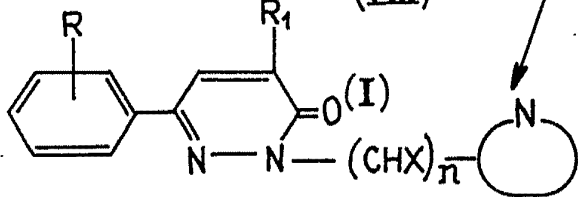
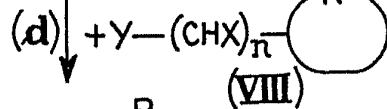
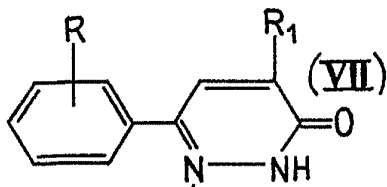
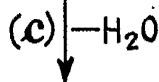
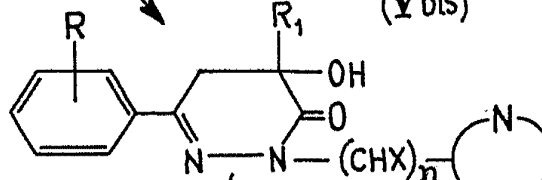
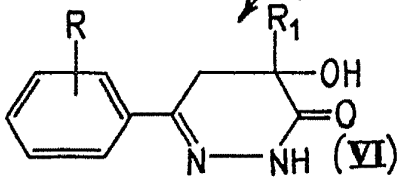
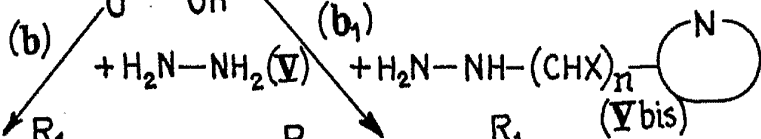


Fig. 2



Barcelona, 9 de marzo de 1967

SEPMERIC

P.A. ... RI

D.P. ...

14656