

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 JUL. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(21) NUMERO	(20) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	15 Diciembre 1.977	

465,117

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

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

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZOLO [3,4-d]PIRIDAZIN-7(6H)-ONAS"

(71) SOLICITANTE (S)
Consejo Superior Investigaciones Científicas

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Serrano, 117 - MADRID-6

(72) INVENTOR (ES)
D. Francisco Fariña Pérez, Da. Ma. Victoria Martín Ramos, D. Felix Sánchez Alonso, y D. Fernando Rabadán Peinado.

(73) TITULAR (ES)
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

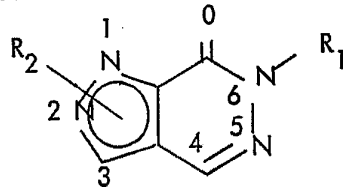
(74) REPRESENTANTE
D. Javier Trueba Gutiérrez



MEMORIA DESCRIPTIVA

En esta memoria se describe un nuevo procedimiento de preparación de pirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-onas que responden a la fórmula general I, en la que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y representan átomos de H o grupos alquilo inferior, preferentemente metilo.

5



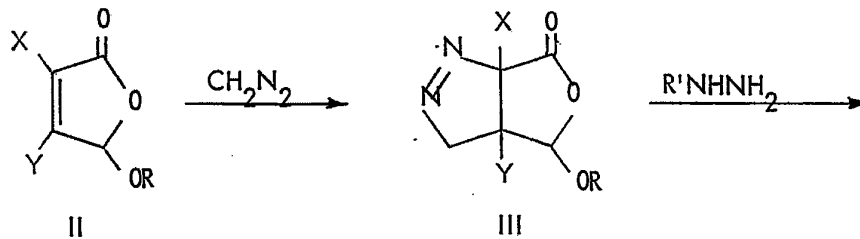
I

D

Los compuestos a los que se refiere este invento pueden tener diversos tipos de aplicaciones terapéuticas y algunos de ellos presentan una fuerte actividad antiinflamatoria, que es incluso superior a la de los productos que se utilizan ordinariamente en este campo.

De acuerdo con este invento, los compuestos de fórmula general I se preparan en varias etapas a partir de 5-alcoxi-2(5H)-furanonas de fórmula general II, según se ilustra en el siguiente esquema:

15

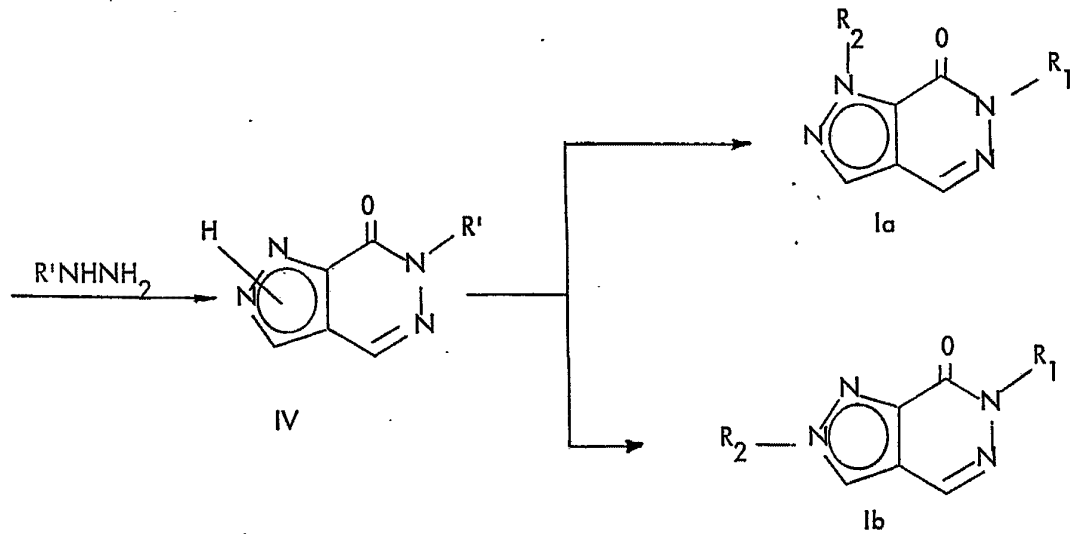


20

II

III

25



30

IV

Ia

Ib



Como producto de partida se utiliza una 5-alcoxi-2(5H)-furanona, de fórmula general II, en la que R representa un grupo alquilo inferior, generalmente metilo o etilo y X e Y pueden representar hidrógeno o un átomo de halógeno, siendo conveniente el empleo de derivados de una 5-alcoxi-2(5H)-furanona monoclorados o monobromados en las posiciones 3 ó 4.

En la primera etapa de la reacción las 5-alcoxi-2(5H)-furanonas de fórmula general II se tratan con una disolución de diazometano, en un disolvente apropiado, tal como el metanol o el éter dietílico, y la masa de reacción se mantiene a una temperatura inferior a los 10°C durante períodos de tiempo que oscilan desde unas horas hasta veinte días. Las 4-alcoxi-3a,4,6,6a-tetrahidro-(3H)-furo[3,4-c]pirazol-6-onas intermedias o sus derivados halogenados en las posiciones angulares 3a ó 6a (III) pueden obtenerse en estado puro e incluso separar, en su caso, sus estereoisómeros mediante los métodos usuales, aunque no es preciso su aislamiento para llevar a cabo las etapas posteriores de reacción.

En una segunda etapa de la reacción se lleva a cabo la condensación de las tetrahidropirazolonas intermedias (III) con un exceso de hidrato de hidrazina o de una alquilhidrazina, preferentemente metilhidrazina, produciéndose la ciclación y aromatización a la pirazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona o su N⁶-alquilderivado, siendo conveniente en esta etapa la presencia de un ácido orgánico débil. En el caso de que se emplee como producto de partida una 5-alcoxi-2(5H)-furanona monohalogenada en las posiciones 3 ó 4, en esta segunda etapa es conveniente el empleo de una cantidad equimolecular de una base inorgánica cualquiera, como el hidróxido sódico o potásico, con objeto de provocar la eliminación de hidrácido, evitando el consumo de la hidrazina con este fin.

Las pirazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula IV, así obtenidas, se pueden someter en una última etapa a un proceso de N-alquilación de los grupos NH que se hallen libres. La N-alquilación pueden llevarse a cabo mediante un agente alquilante usual y transcurre sobre la posición 6, si se halla libre, y sobre los átomos de N en posiciones 1 ó 2, debido a la tautomería existente en estos sistemas, Como agente alquilante puede emplearse una disolución de diazometano, operando a temperatura ambiente o inferior en un disolvente apropiado, en cuyo caso la alquilación se produce exclusivamente en la posición 1, alquilándose simultáneamente la posición 6 si estuvie



ra vacante, y el producto se purifica por sublimación o por recristalización de un disolvente apropiado. También puede llevarse a cabo la N-alquilación por calefacción a reflujo de la pirazolopiridazinona IV con un halogenuro o sulfato de alquilo inferior, como el yoduro de metilo, sulfato de dimetilo u otros análogos, en presencia de una base apropiada, como el metóxido, hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino. En estas condiciones se produce generalmente una mezcla de los isómeros N¹, N⁶-y N², N⁶-dialquilados que se pueden separar por recristalización de un disolvente apropiado o mediante el empleo de la sublimación fraccionada.

Los ejemplos que se detallan a continuación ilustran los métodos empleados para la preparación de pirazolo [3,4-d]piridazin-7(6H)-onas, que se reivindican en esta memoria como nuevo procedimiento para la preparación de pirazolo [3,4-d]piridazin-7(6H)-onas, no teniendo carácter limitativo alguno.

EJEMPLO 1: Pirazolo [3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

A una disolución de 2 g de 5-metoxi-4-bromo-2(5H)-furanona en 20 ml de metanol, se le añaden 20 ml de disolución etérea de diazometano, que contiene 0,6 moles/ml, y se deja estar 1-3 días en nevera. Se elimina el éter a vacío y la disolución metanólica, de la que se puede aislar la 4-metoxi-3a-bromo-3a,4,6,6a-tetrahidro-(3H)-furo [3,4-c]pirazol-6-ona, se trata con 1,6 g de hidrato de hidrazina calentando 15 minutos a reflujo. A continuación se le añaden 5 ml de ácido acético y se mantiene la calefacción otras 2 horas. Se elimina el disolvente, el residuo se lava con 10 ml de agua y se sublima a presión reducida, p.f. 273°C. Rendimiento 26%.

Espectro UV: (etanol) $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm}$ (lg. $\epsilon = 3,80$)

Espectro IR: (BrK) $\tau_{\max} = 3440, 3160, 1680, 900 \text{ cm}^{-1}$

¹H-RMN (DMSO-d₆): $\delta = 8,30 \text{ (s)}, 8,42 \text{ (s)}, 7,60 \text{ (s)}$, desaparece después de agitar con D₂O).

Espectro de masas: m/e = 136, 52.

EJEMPLO 2: 6-metil-pirazolo [3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

A una disolución de 3 g de 5-metoxi-3-cloro-2(5H)-furanona en 30 ml de etanol, se le añaden 40 ml de disolución etérea de diazometano, que contiene 0,6 moles/ml, y se abandona en nevera 1-3 días. Se elimina el éter a vacío y la disolución metanólica, de la que se pueden aislar los dos estereoisómeros de la 4-metoxi-6a-cloro-3a,4,6,6a-tetrahidro-3H-furo [3,4-c]pirazol-6-ona, se trata con 2,8 g. de me



tilhidrazina calentando 15 minutos a reflujo. A continuación se le añaden 10 ml de ácido acético y se mantiene la calefacción otras 2 horas. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se lava con 20 ml de agua y se sublima a presión reducida, p.f. 245°C. Rendimiento 34%.

5

Espectro UV: (etanol) $\lambda_{\max} = 263 \text{ nm}$ ($\log. \epsilon = 3,75$)
Espectro IR: (nujol) $\nu_{\max} = 3110, 1665, 1600, 945 \text{ cm}^{-1}$
Espectro RMN : (Cl_3CD) : $\delta = 8,30 \text{ (s)}, 8,43 \text{ (s)}, 3,78 \text{ (s)}$
Espectro de masas: m/e = 150, 122, 95, 94, 52.

EJEMPLO 3: Pirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona

10

A una disolución de 3 g de 5-metoxi-4-cloro-2(5H)-furanona en 20 ml de metanol, se le añaden 20 ml de disolución etérea de diazometano, que contiene 0,6 moles/ml, y se deja estar 7-10 días en nevera. Se elimina el éter a vacío y a la disolución metanólica se le añaden, primero 22 ml de hidróxido potásico 1N, y a continuación 1,4 g de hidrato de hidrazina y 2 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se elimina el metanol y el ácido acético a sequedad. El residuo se lava con 20 ml de agua y se sublima a presión reducida. Rendimiento 40%.

15

EJEMPLO 4: 6-metilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona

20

A una disolución de 4 g de 5-metoxi-3-bromo-2(5H)-furanona en 30 ml de metanol, se le añaden 40 ml de disolución etérea de diazometano, que contiene 0,6 moles/ml, y se abandona en nevera 24 horas. Se elimina el éter procurando que la temperatura no sobrepase los 10°C. Se le añaden primero 22 ml de hidróxido potásico 1N en metanol y a continuación 1,4 g de metilhidrazina y 2 ml de ácido acético y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se elimina aproximadamente la mitad de disolvente, se deja enfriar y se filtra. El precipitado se lava con 20 ml de agua y se sublima a presión reducida, dando un sólido, la 6-metilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona. Rendimiento 60%.

25

EJEMPLO 5: 1,6-dimetilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona

30

A una suspensión de 4,2 g de 6-metilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona en 150 ml de metanol, se le añaden lentamente en frío y con agitación, 60 ml de disolución etérea de diazometano, que contiene 0,6 moles/ml. Al cabo de 30 minutos el producto está prácticamente disuelto, se elimina el disolvente a sequedad, dando un sólido, la 1,6-dimetilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona, que se puede purificar por



sublimación o por recristalización de metanol, y funde a 157°C. Rendimiento 100%.

Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 266 \text{ nm}$ ($\log. \epsilon = 3,87$).

Espectro IR (nujol): $\tau_{\max} = 1655, 1585, 1550, 940 \text{ cm}^{-1}$

Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 8,35(s), 8,12(s), 4,29(s), 3,71(s)$.

Espectro de masas: m/e 164, 163, 136, 110, 80, 66.

5

EJEMPLO α : 1,6-dimetilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona y 2,6-dimetilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona

A una disolución de 2,73 g de 6-metilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona en 200 ml de metanol, se le añaden 3 g de bicarbonato sódico y 2,4 ml de yoduro de metilo. La mezcla se calienta 2 horas a reflujo, se deja enfriar y se añade 1 ml más de yoduro de metilo, manteniendo la calefacción 1 hora más. Se elimina el metanol a vacío y el residuo se extrae con 200 ml de cloroformo para eliminar las sales inorgánicas. La disolución se concentra a vacío hasta sequedad. Del residuo, por sublimación fraccionada, se obtiene en primer lugar la 1,6-dimetilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona, que sublima a 140-150°C/14 mm; rendimiento 60%. En segundo lugar sublima la 2,6-dimetilpirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona (180-210°C/14mm) que funde a 215°C; rendimiento 32%.

10

15

Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$ ($\log. \epsilon = 4,09$)

Espectro IR (nujol): $\tau_{\max} = 3100, 1660, 1600, 960, 830 \text{ cm}^{-1}$

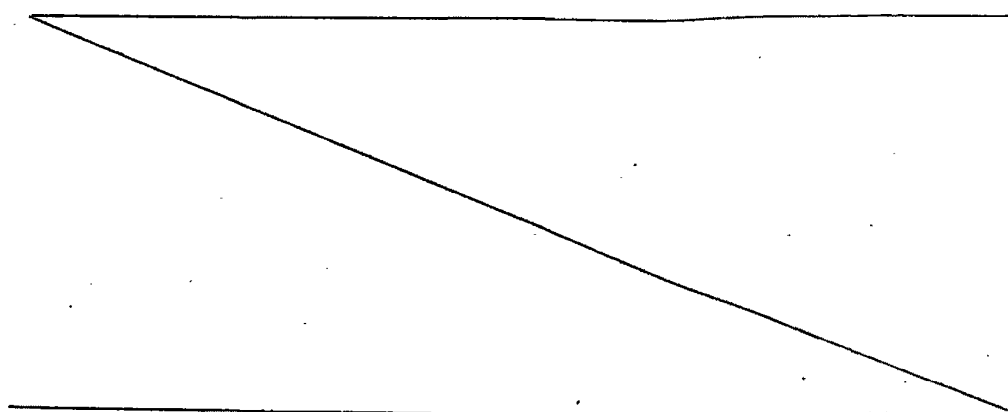
Espectro RMN (DMSO- d_6): $\delta = 8,70(s), 8,46(s), 4,28(s), 3,74(s)$.

Espectro masas: m/e = 164, 136, 108, 80, 66, 52, 42.

20

25

30





ENSAYOS FARMACOLOGICOS

Se han llevado a cabo con la 1,6-dimetilpirazolo [3,4-d] -piridazin-7(6H)-ona, que en lo sucesivo se abreviará como PPMM. Se trata de un producto con actividad antiinflamatoria cuya valoración toxicológica y farmacológica se ha referido a las de la fenilbutazona.

A.- TOXICIDAD AGUDA

Realizada en ratones albinos I.C.R. Swiss, de ambos sexos, los productos se han administrado por vía intraperitoneal. La valoración de las muertes se ha efectuado a los 3 días de la administración de los fármacos (Tabla I).

T A B L A I

Tratamiento	DL ₅₀ (mg/kg)
Fenilbutazona	336
PPMM	614,3

B. ACCION ANTIINFLAMATORIA

1a. Técnica: Edema subplantar en rata provocado por carragenina (Arrigoni-Martelli 1.968).

Animal de experimentación: Ratas ♀ Wistar 137'5 ± 12'5 g de peso. Se utilizaron 5 animales/lote.

Vía de administración: Intraperitoneal a volúmen constante 1 ml/animal.

Solubilidad: Es suspensión con goma arábiga al 1%

Dosis: 94'5 mg/kg i.p. en 1 ml durante 60 minutos

Fármaco de comparación: Fenilbutazona 200 mg/kg i.p. en 1 ml, 60 minutos.

Tiempo de observación: A la hora después de la administración del agente flogógeno.

Resultados:

Vienen expresados en la siguiente tabla.



T A B L A II

5

Tratamiento	Volúmen medio de los edemas ± error standar de la media 1a. hora
Controles	6 ± 0'63
Fenilbutazona	2'7 ± 0'85
a)	P < 0'02
PPMM	2'6 ± 0'5
a)	P < 0'005
b)	NO SIG.

10

a): Significación estadística con controles

b): Significación estadística con fenilbutazona

Conclusión:

15

PPMM a mitad de dosis tiene, al menos tanta actividad como la fenilbutazona como antiinflamatorio.

2a. Técnica: Edema subplantar provocado por carragenina (Arrigoni Martelli 1.964).

Animal de experimentación: Ratas Wistar de 115 ± 15 g de peso, 10 animales/lote.

Vía de administración: Intraperitoneal a volúmen constante 1 ml/animal.

20

Dosis: 50, 100, 130, 160 y 190 mg/kg durante 60 minutos.

Solubilidad: En suspensión en goma arábica al 5% en H₂O

Tiempos de observación: A las horas 1a. 3a y 24a. después de la administración del agente flogógeno.

25

Resultados:

Vienen expresados en la siguiente tabla

30

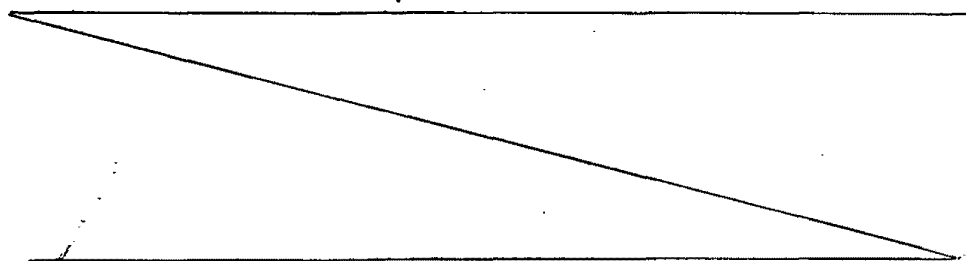




TABLA III

5	Tratamiento	Volúmenes medios de los edemas (unidades pletismométricas) ± error standar de la media		
		1a. hora	3a. hora	24a. hora
	Control	5'2 ± 0'85	11'4 ± 0'96	6'9 ± 0'66
	PPMM 50 mg/kg Sig. Estadist.	3'1 ± 0'23 P < 0'05	7'8 ± 1'2 P < 0'05	5'5 ± 0'87 NO SIG.
10	PPMM 100 mg/kg Sig. Estadist.	2 ± 0'42 P < 0'01	5'5 ± 1'18 P < 0'002	4'1 ± 0'77 P < 0'02
	PPMM 130 mg/kg Sig. Estadist.	1'7 ± 0'26 P < 0'005	4'6 ± 0'79 P < 0'00005	3'7 ± 0'82 P < 0'01
15	PPMM 160 mg/kg Sig. Estadist.	1'5 ± 0'34 P < 0'005	3'1 ± 0'1 P < 0'00005	3'9 ± 1'33 NO SIG.
20	PPMM 160 mg/kg Sig. Estadist.	1'3 ± 0'37 P < 0'005	2'4 ± 0'56 P < 0'00005	2'1 ± 0'58 P < 0'00005

Efectuada la correspondiente regresión a la 3a. hora entre el logaritmo de la dosis y el porcentaje del efecto (ver gráfica adjunta) resultó ser: $r = 0'9883$.

25 Los DE_{50} , DE_{16} y DE_{84} se calcularon gráficamente sobre la recta de regresión, aplicándose el método de Litchfield Wilcoxon para calcular el intervalo de confianza para $p = 0'05$.

$DE_{16} = 36 \text{ mg/kg}$ $DE_{50} = 93 \text{ mg/kg}$

Límite superior: 133 mg/kg

Límite inferior: 65 -g/kg

30 $DE_{84} = 238 \text{ mg/kg}$
 $S = 2'57$

$F_{50} = 1'43$



3a. Técnica: Edema subplantar provocado por ovoalbúmina- (Winter 1.962-1.963).

Animal de Experimentación: Ratas ♀ Wistar de 150 ± 10 g peso. 5 animales/lote.

Vía de administración: Intraperitoneal en un volúmen de 1 ml/animal.

Solubilidad: Suspensión en goma arábica al 5%.

5 Dosis: 200 mg/kg durante 1 hora.

Fármaco de comparación: Fenilbutazona, 200 mg/kg, vía subcutánea en 1 ml/animal, durante 1 hora.

Tiempo de observación: A la 1a.h, 3a y 5a. después de administrar la ovoalbúmina.

Resultados:

10 Vienen expresados en la siguiente tabla

T A B L A IV

Tratamiento	Volúmen medio de los edemas \pm error standard de media		
	1a. hora	3a. hora	5a. hora
Control	10.4 ± 0.68	6.8 ± 0.73	3.4 ± 0.4
Fenilbutazona	11.4 ± 0.75	5.2 ± 0.49	2.6 ± 0.55
Sig. Control	NO SIG.	NO SIG	NO SIG.
PPMM	3.4 ± 0.5	0.8 ± 0.83	0
Sig. Control	$P < 0.00005$	$P < 0.00005$	$P < 0.00005$
" Fenilbutz	$P < 0.00005$	$P < 0.00005$	$P < 0.00005$

Expresado en unidades arbitrarias (pletismográficas)

Conclusión:

25 PPMM en las condiciones usadas, presentó una actividad antiinflamatoria muy significativamente superior a la de la fenilbutazona a la misma dosis.

4a. Técnica: Granuloma dorso-caudal provocado por caolin al 10% en H₂O (1 ml's.c/ animal) inyectado el primer día de tratamiento.

Animal de experimentación: Ratas Wistar ♀ de 150 ± 15 g de peso 10 animales/lote.

Vía de administración: Intraperitoneal a volúmen constante: 1 ml/animal.

30 Solubilidad: En goma arábica al 5% en H₂O

Dosis: 150 mg/kg

Fármaco de comparación: Fenilbutazona sódica 150 mg/kg i.p. en 1 ml.



Tiempo y ritmo de tratamiento: 1 dosis por día y rata durante 4 días, al final de los cuales se pesan los granulomas.

Resultados:

Vienen expresados en la siguiente tabla

5

T A B L A V

10

Tratamiento	Pesos medios de los Granulomas (expresados en mg/100 g de peso de rata) \pm error estándar de la media	Significación Estadística	
		Control	Fenilbutazona
Control	527'4 \pm 42'13	---	---
Fenilbutazona	484'1 \pm 36'3	NO SIG.	---
PPMM	365'1 \pm 42'82	p < 0'02	p < 0'05

15

Conclusión:

En las condiciones y con la técnica utilizadas PPMM mostró una actividad antiinflamatoria significativamente superior a la de fenilbutazona en las mismas condiciones experimentales.

20

5a. Técnica: Granuloma dorsocaudal provocado por carragenina al 2% en H₂O: 0'25 ml s.c./rata. Se mide el peso de los granulomas.

Animal de experimentación: Ratas Wistar ♀ de 125 \pm 15 g peso: 10/lote.

Vía de administración: Intraperitoneal a volumen constante 1 ml/animal.

Solubilidad: Suspensión en goma arábiga al 5% en H₂O

25

Dosis: 150 mg/kg por día y rata.

Fármaco de comparación: Fenilbutazona en las mismas condiciones experimentales que PPMM.

Tiempo de tratamiento: Durante 4 días.

Resultados:

30

Vienen expresados en la siguiente tabla, indicándose el peso de los granulomas en gramos por cada 100 g de peso de rata.



T A B L A VI

5	Tratamiento	Pesos medios de los granulomas \pm error standard de la media.	Significac. Estadística	
			Control	Fenilbutazona
	Control	541'9 \pm 34'58	---	---
	Fenilbutazona	481'55 \pm 63'49	NO SIG.	---
	PPMM	322'6 \pm 28	P < 0'0002	P < 0'05

10 **Conclusión:**

En las condiciones experimentales ensayadas, PPMM mostró una actividad antiinflamatoria significativamente superior a la Fenilbutazona a la misma dosis.

6a. Técnica: Granuloma provocado por pelotitas de algodón de 30 mg implantadas subcutáneamente por incisión dorsal. 2 pelotitas/animal.

15 Animal de experimentación: Ratas σ de 190 \pm 15 g peso 10 animales/lote.

Vía de administración: Intraperitoneal a volúmen constante: 1ml/animal.

Solubilidad: Suspensión en goma arábica al 5% en H₂O.

Dosis: 100 mg/kg.

20 **Fármaco de comparación:** Fenilbutazona en las mismas condiciones experimentales que PPMM.

Ritmo de tratamiento: 1 dosis por día y rata.

Tiempo de observación: A los 5 días de haber comenzado el tratamiento.

Resultados:

25 Vienen expresados en la siguiente tabla (el peso de los granulomas se expresa en mg/100g de peso del animal).

T A B L A VII

30	Tratamiento	Pesos medios de los Granulomas \pm error standard de la media	Signif. Estadística	
			Control	Fenilbutaz
	Control	440'78 \pm 21'67	---	---
	Fenilbutazona	313'4 \pm 16'14	p < 0'00005	----
	PPMM	339'15 \pm 14'27	p < 0'0005	NO SIG.



Conclusión:

En las condiciones experimentales y con la técnica utilizada, PPMM mostró una actividad antiinflamatoria, no significativamente diferente de la fenilbutazona en las mismas condiciones.

5

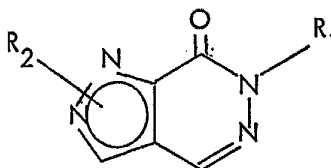
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

10

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZOLO [3,4-d] PIRIDAZIN-7(6H)-ONAS" de fórmula general:

15



20

en la que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y representan átomos de H o grupos alquilo inferior, caracterizado porque se parte de una 5-alcoxi-2(5H)-furanona que puede estar monohalogenada en las posiciones 3 ó 4, la cual en una primera etapa se hace reaccionar a temperatura inferior a los 10°C con una disolución de diazometano en un disolvente apropiado, durante periodos de tiempo desde unas horas hasta 20 días, dando lugar a la correspondiente 4-alcoxi-3a, 4,6,6a-tetrahidro-3H-furo [3,4-c] pirazol-6-ona o su derivado halogenado en las posiciones 3a ó 6a, la cual en una segunda etapa, se condensa con un exceso de hidrato de hidrazina o de una alquilhidrazina, preferentemente en presencia de un ácido orgánico débil como el ácido acético, con ciclación y aromatización a la pirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona o su N^6 -alquil-derivado, la cual en la última etapa de reacción puede someterse a la N-alquilación con un agente alquilante cualquiera, dando lugar a la pirazolo [3,4-d] piridazin-7(6H)-ona N^1 , N^6 ó N^2 , N^6 -dialquilada o a una mezcla de ambas, que se aíslan y purifican por los métodos usuales.

30

2) Un procedimiento, según reivindicación 1, que se caracteriza porque en la primera etapa de reacción se parte de una 2(5H)-furanona monoclorada



5 o monobromada en las posiciones 3 ó 4 y metoxi-ó etoxisustituida en posición 5, la cual se hace reaccionar en un disolvente apropiado, como el metanol o el éter dietílico, con una disolución etérea de diazometano, dando lugar a la 4-alcoxi-3a,4,6,6a-tetrahidro-(3H)-furo [3,4-c] pirazol-6-ona, monoclorada o monobromada en las posiciones 3a ó 6a, cuyo aislamiento no es preciso para llevar a cabo las etapas posteriores de reacción.

10 3) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado por que la segunda etapa de reacción se lleva a cabo con exceso de metilhidrazina, empleando también una cantidad equimolecular de una base inorgánica cualquiera, tal como el hidróxido sódico o potásico, con objeto de provocar la eliminación de hidrácido.

15 4) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado por que en la tercera etapa de reacción se utiliza como agente alquilante una disolución de diazometano en un disolvente apropiado, operando a temperatura ambiente o inferior y el derivado N¹, N⁶-dimetilado formado se purifica por sublimación o recristalización de un disolvente adecuado.

20 5) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado por que en la tercera etapa de reacción se utiliza como agente alquilante un halogenuro o sulfato de alquilo inferior, tal como el yoduro de metilo o sulfato de dimetilo en presencia de una base apropiada cualquiera, tal como el metóxido, hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino y los isómeros N¹, N⁶- y N², N⁶-dimetilados formados se separan por recristalización de un disolvente apropiado o mediante el empleo de la sublimación fraccionada.

25 6) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZOLO [3,4-d] PIRIDAZIN-7(6H)-ONAS", tal y como se describe en el cuerpo de esta me



- 15 -

moria y reivindicaciones que consta de 15 páginas escritas por una sola cara.

Juan Llanusa

~~A~~