



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 304**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A01N 43/58 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06833902 .7**
96 Fecha de presentación : **28.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1958946**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Compuesto de piridazina y su uso.**

30 Prioridad: **07.12.2005 JP 2005-353177**
22.02.2006 JP 2006-44993

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2011

73 Titular/es:
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED
27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es: **Manabe, Akio**

74 Agente: **Rodríguez Pérez, Jesús**

ES 2 360 304 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto de piridazina, a su uso y a un producto intermedio para su producción.

Técnica anterior

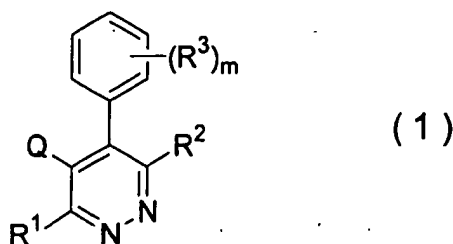
10 Convencionalmente, se han desarrollado fungicidas agrícolas y se han encontrado muchos compuestos que tienen actividad fungicida. No obstante, estos compuestos no tienen necesariamente un efecto suficiente de control de las enfermedades de las plantas en algunos casos, y se están buscando nuevos compuestos que tienen un efecto de control de enfermedades de las plantas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

15 Los autores de la presente invención han estudiado de manera exhaustiva en busca de un compuesto que tenga una excelente actividad de control sobre enfermedades de las plantas y como resultado han observado que un compuesto de piridazina representado por la siguiente fórmula (1) tiene una excelente actividad de control de enfermedades de las plantas, lo que ha llevado a completar la presente invención.

20 Es decir, la presente invención se describe en los siguientes puntos [1] a [11].

[1] Un compuesto de piridazina representado por la fórmula (1):



25 (en la que
 R¹ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4.
 R² representa un grupo alquilo de C1-C4;
 30 R³ representa un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C4, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C1-C4, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de C1-C4, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno;
 m representa un entero de 0 a 5, y cuando m es un entero de 2 ó más, los R³ son iguales entre sí o diferentes;
 35 Q representa un grupo heterocíclico aromático de 6 eslabones que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente de anillo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno).

(en adelante descrito como compuesto de la presente invención).

40 [2] El compuesto de piridazina según el punto [1] en el que en la fórmula (1), Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, y un grupo pirazinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno.

45 [3] El compuesto de piridazina según el punto [1] en el que en la fórmula (1), Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo y un grupo 2-pirazinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno.

55 [4] El compuesto piridazina según el punto [1] en el que en la fórmula (1) Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo y un grupo 4-pirimidinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo

que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 opcionalmente sustituidos por al menos un átomo de halógeno.

5 [5] El compuesto piridazina según el punto [1] en el que en la fórmula (1), Q es un grupo 2-piridilo, y el grupo piridilo está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno.

10 [6] El compuesto de piridazina según cualquiera de los puntos [1] a [5] en el que en la fórmula (1), m es 1 ó 2.

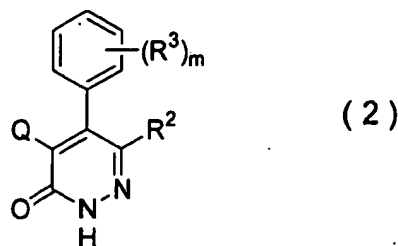
[7] El compuesto de piridazina según cualquiera de los puntos [1] a [6] en el que en la fórmula (1) R¹ un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un grupo metilo y R² es un grupo metilo.

15 [8] Un agente para controlar enfermedades de las plantas que comprende el compuesto piridazina tal como se ha descrito en alguno de los puntos [1] a [7] como ingrediente activo.

[9] Un método para controlar enfermedades de las plantas que comprende una etapa de aplicación de una cantidad efectiva del compuesto piridazina tal como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [7] en las plantas o en los suelos en los que crece la planta.

20 [10] Uso del compuesto de piridazina tal como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [7] para controlar enfermedades de las plantas.

25 [11] Un compuesto representado por la fórmula (2):



(en la que,

30 R² representa un grupo alquilo de C1-C4;
R³ representa un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o un grupo alquilitio de C1-C4 sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno;

35 m representa un entero de 0 a 5, y cuando m es un entero de 2 ó más, los R³ son iguales entre sí o diferentes;
Q representa un grupo heterocíclico aromático de 6 eslabones que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4, sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno).

40 A continuación, se describirán los sustituyentes de los compuestos de la presente invención.

En la presente invención como R¹, R², R³, y Q se mencionan los siguientes grupos.

45 Entre los ejemplos de grupo alcoxi de C1-C4 representado por R¹ se incluyen un grupo metoxi y un grupo etoxi.

Entre los ejemplos de grupo alquilo de C1-C4 representado por R² se incluyen un grupo metilo y un grupo etilo.

50 Entre los ejemplos de grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno representado por R³ se incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo fluorometilo.

55 Entre los ejemplos de grupo alcoxi de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno representado por R³ se incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo cloro difluorometoxi, un grupo bromo difluorometoxi, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi y un grupo 2,2,2,-trifluoroetoxi.

Entre los ejemplos de grupo alquilitio de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno representado por R³ se incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo trifluorometiltio y un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio.

- 5 El átomo de halógeno representado por R³ incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

10 Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos de 6 eslabones que tienen al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo se incluyen un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo. Como compuesto de la presente invención, se incluye un modo de realización ilustrativo en el que se conectan un átomo adyacente a un átomo de nitrógeno como átomo constituyente de anillo de un grupo heterocíclico aromático de 6 eslabones representado por Q y un átomo de carbono de un anillo de piridazina en la fórmula (1). Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos de 6 eslabones que tienen al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo representados por Q en este modo de realización se incluyen un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo y un grupo 2-pirazinilo.

15 El grupo heterocíclico aromático de 6 eslabones que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo representado por Q está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo), un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno (por ejemplo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo fluorometilo) y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno (por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi y un grupo fluorometoxi). Entre dichos grupos heterocíclicos aromáticos de 6 eslabones que tienen al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente de anillo, se mencionan los siguientes grupos por ejemplo.

20 grupos 2-piridilo sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, como un grupo 2-piridilo, un grupo 3-metil-2-piridilo, un grupo 3-cloro-2-piridilo, un grupo 3-fluoro-2-piridilo, un grupo 3-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 3-metoxi-2-piridilo, un grupo 3-nitro-2-piridilo, un grupo 3-ciano-2-piridilo, un grupo 5-metil-2-piridilo, un grupo 5-cloro-2-piridilo, un grupo 5-fluoro-2-piridilo, un grupo 5-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 5-metoxi-2-piridilo, un grupo 4-metil-2-piridilo, un grupo 4-cloro-2-piridilo, un grupo 4-fluoro-2-piridilo, un grupo 4-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 4-metoxi-2-piridilo, un grupo 6-metil-2-piridilo, un grupo 6-cloro-2-piridilo, un grupo 6-fluoro-2-piridilo, un grupo 6-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 6-metoxi-2-piridilo, un grupo 3,5 dimetil-2-piridilo, un grupo 3,5-dicloro-2-piridilo, un grupo 3,5-difluoro-2-piridilo, un grupo 3,6 dimetil-2-piridilo, un grupo 3,6-dicloro-2-piridilo, un grupo 3,6-difluoro-2-piridilo, un grupo 6-cloro-3-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 6-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 3-cloro-5-metoxi-2-piridilo, un grupo 3-nitro-5-metoxi-2-piridilo, un grupo 3-ciano-5-metoxi-2-piridilo, un grupo 5-metoxi-3-metil-2-piridilo, un grupo 3-cloro-5-nitro-2-piridilo, un grupo 3,5,6-tricloro-2-piridilo, un grupo 3,5,6-trifluoro-2-piridilo y similares;

25 grupos 3-piridazinilo sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, como por ejemplo un grupo 3-piridazinilo, un grupo 4-metil-3-piridazinilo, un grupo 4-trifluorometil-3-piridazinilo, un grupo 4-ciano-3-piridazinilo, un grupo 4-nitro-3-piridazinilo, un grupo 4-metoxi-3-piridazinilo, un grupo 4-cloro-3-piridazinilo y similares.

30 grupos 2-pirimidinilo sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, como un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 5-metil-2-pirimidinilo, un grupo 5-metoxi-2-pirimidinilo, un grupo 5-cloro-2-pirimidinilo, un grupo 5-fluoro-2-pirimidinilo, un grupo 5-nitro-2-pirimidinilo, un grupo 5-ciano-2-pirimidinilo, un grupo 5-trifluorometil-2-pirimidinilo, un grupo 4,6-dimetil-2-pirimidinilo, un grupo 4,6-dimetoxi-2-pirimidinilo, un grupo 9,6-bis(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un grupo 4-metoxi-6-metil-2-pirimidinilo, un grupo 4-metil-2-pirimidinilo, un grupo 4-metoxi-2-pirimidinilo, un grupo 4-cloro-2-pirimidinilo, un grupo 4-fluoro-2-pirimidinilo y similares.

35 grupos 4-pirimidinilo sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno, como un grupo 4-pirimidinilo, un grupo 5-metil-4-pirimidinilo, un grupo 5-metoxi-4-pirimidinilo, un grupo 5-nitro-4-pirimidinilo, un grupo 5-ciano-4-pirimidinilo, un grupo 5-trifluorometilo-4-pirimidinilo, un grupo 5-cloro-4-pirimidinilo, un grupo 5-fluoro-4-pirimidinilo, un grupo 2,5-dimetil-4-pirimidinilo, un grupo 2-metil-4-pirimidinilo, un grupo 2-metoxi-4-pirimidinilo, un grupo 2-cloro-4-pirimidinilo, un grupo 5-cloro-6-metil-4-pirimidinilo, un grupo 5-cloro-2-metil-4-pirimidinilo, un grupo 5-fluoro-6-metil-4-pirimidinilo, un grupo 5-fluoro-2-metil-4-pirimidinilo, un grupo 2-cloro-6-metil-4-pirimidinilo y similares;

- 5 grupos 2-pirazinilo sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, como por ejemplo un grupo 2-pirazinilo, un grupo 3-metil-2-pirazinilo, un grupo 3-metoxi-2-pirazinilo, un grupo 3-trifluorometilmetil-2-pirazinilo, un grupo 3-ciano-2-pirazinilo, un grupo 3-nitro-2-pirazinilo, un grupo 3-cloro-2-pirazinilo y similares.
- 10 Entre los ejemplos de grupo fenilo sustituido con $(R^3)_m$ se incluyen un grupo fenilo; un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 4-terc-butilfenilo, un grupo 4-(trifluorometil)fenilo, un grupo 3-(trifluorometil)fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-etoxifenilo, un grupo 4-(trifluorometoxi)fenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-(metiltio)fenilo, un grupo 4-(trifluorometiltio)fenilo en el que m es 1; y un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 2,5-diclorofenilo, un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo 3,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 2,4-dimetoxifenilo, y un grupo 3,4-dimetoxifenilo en el que m es 2.
- 15
- 20 Como modos de realización del compuesto de la presente invención, se mencionan por ejemplo los siguientes compuestos de piridazina entre los compuestos de la presente invención.
- Compuestos de piridazina en los que R^1 es un átomo de cloro o un átomo de bromo, en la fórmula (1);
- 25 Compuestos de piridazina en los que R^1 es un grupo alquilo de C1-C4, en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que R^1 es un grupo alcoxi de C1-C4 en la fórmula (1);
- 30 Compuestos de piridazina en los que R^1 es un átomo de cloro y R^2 es un grupo metilo en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que R^1 es un grupo metoxi y R^2 es un grupo metilo en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que R^1 es un grupo metilo y R^2 es un grupo metilo, en la fórmula (1)
- 35 Compuestos de piridazina en los que R^3 es un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o un átomo de halógeno en la fórmula (1);
- 40 Compuestos de piridazina en los que R^3 es un grupo alquilo de C1-C4 o un átomo de halógeno en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que R^3 es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un átomo de cloro, un átomo de flúoro o un grupo metoxi en la fórmula (1);
- 45 Compuestos de piridazina en los que R^3 es un grupo metilo, un átomo de cloro o un átomo de flúor en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que m es 1 ó 2, en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que m es 1 en la fórmula (1);
- 50 Compuestos de piridazina en los que m es 2 en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que m es 1 y R^3 es un sustituyente en la posición 4- del anillo de benceno en la fórmula (1);
- 55 Compuestos de piridazina en los que m es 1, R^3 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi de C1-C4, sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, y R^3 es un sustituyente en la posición 4- del anillo de benceno en la posición (1);
- 60 Compuestos de piridazina en los que m es 1, R^3 es un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, y R^3 es un sustituyente en la posición 4- del anillo de benceno en la fórmula (1);
- Compuestos de piridazina en los que m es 1, R^3 es un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-c4, y R^3 es un sustituyente en la posición 4- del anillo de benceno en la fórmula (1);

Compuestos de piridazina en los que m es 1, R³ es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metoxi, y R³ es un sustituyente en la posición 4- del anillo de benceno en la fórmula (1);

5 Compuestos de piridazina en los que m es 1, R³ es un grupo metilo, un átomo de cloro o un átomo de flúor y R³ es un sustituyente en la posición 4- del anillo de benceno, en la fórmula (1);

10 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

15 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo y un grupo 2-pirazinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

20 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo y un grupo 4-pirimidinilo y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

25 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 2-piridilo, y el grupo 2-piridilo está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

30 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 2-piridilo y la posición 3- del grupo 2-piridilo está sustituida con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoxi de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

35 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 2-piridilo y la posición 3- del grupo 2-piridilo está sustituida con un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

40 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 2-piridilo y la posición 3- del grupo 2-piridilo está sustituida con un átomo de halógeno o un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi, y las otras posiciones del grupo 2-piridilo están sustituidas opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi en la fórmula (1);

45 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 2-piridilo, la posición 3- del grupo 2-piridilo está sustituida con un átomo de halógeno o un grupo metilo y las demás posiciones del grupo 2-piridilo están sustituida opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi en la fórmula (1);

50 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 2-pirimidinilo, y el grupo 2-pirimidinilo está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

55 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 4-pirimidinilo y el grupo 4-pirimidinilo está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

60 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 4-pirimidinilo y la posición 5- del grupo 4-pirimidinilo está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 4-pirimidinilo y la posición 5- del grupo 4-pirimidinilo está sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno en la fórmula (1);

5 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 4-pirimidinilo, la posición 5- del grupo 4-pirimidinilo está sustituida con un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi y las demás posiciones en el grupo 4-pirimidinilo están sustituidas opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno; un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi, en la fórmula (1);

10 Compuestos de piridazina en los que Q es un grupo 4-pirimidinilo, la posición 5- del grupo 4-pirimidinilo está sustituida con un átomo de halógeno o un grupo metilo y las demás posiciones del grupo 4-pirimidinilo están sustituida opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi en la fórmula (1).

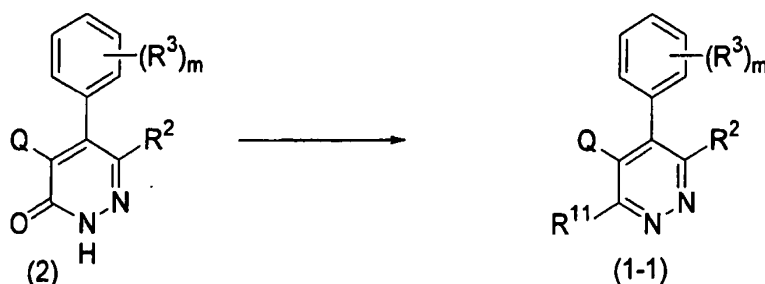
15 A continuación, se describirá un método para producir un compuesto según la presente invención.

El compuesto de la presente invención se puede producir por ejemplo a través del siguiente (Método de producción 1), (Método de producción 2), (Método de producción 3) o (Método de producción 4).

20 **(Método de producción 1)**

Se pueden producir los compuestos de fórmula (1-1) en los que R¹ es un átomo de cloro o un átomo de bromo, entre los compuestos de la presente invención, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un agente halogenante.

25



(donde, R² representa un grupo alquilo de C1-C4, R³ representa un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C4, sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno;

m representa un entero de 0 a 5, y cuando m es un entero de 2 ó más, los R³ son iguales entre sí o diferentes;

35 Q representa un grupo heterocíclico aromático de 6 eslabones que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno.

R¹¹ representa un átomo de cloro o un átomo de bromo).

40 La reacción se lleva a cabo en ausencia o en presencia de un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente que se utiliza en la reacción se incluyen hidrocarburos como tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados como clorobenceno, diclorobenceno y similares y mezclas de ellos.

45 Entre los ejemplos de agentes halogenantes que se utilizan en la reacción se incluyen agentes clorantes como oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo y similares, y agentes bromantes como oxibromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo y similares. También se utilizan mezclas de agentes clorantes y agentes bromantes.

50 La cantidad de agente halogenante que se utiliza en la reacción está comprendida normalmente entre 1 y 100 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (2).

La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 20 a 120°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 0,1 a 24 horas.

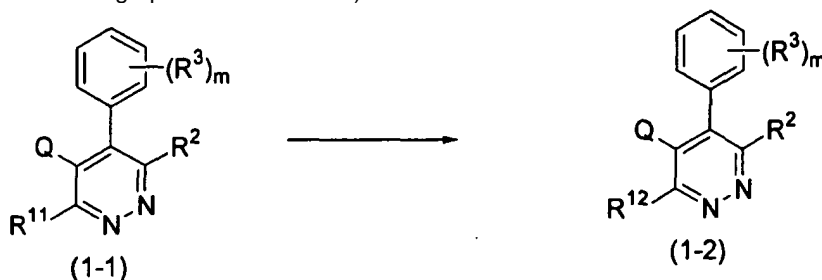
Una vez completada la reacción, por ejemplo, se concentra la mezcla de reacción, se añade al residuo resultante agua o agua con bicarbonato sódico antes de la extracción con un disolvente orgánico, y se somete la capa orgánica a operaciones de post-tratamiento como secado, concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar el compuesto de fórmula (1-1). Asimismo, se puede purificar el compuesto de fórmula (1-1) aislado por cromatografía, recristalización y similares.

(Método de producción 2)

Se pueden producir los compuestos de fórmula (1-2) en los que R^1 es un grupo alcoxi de C1-C4, entre los compuestos de la presente invención, por ejemplo por reacción de un compuesto representado por la fórmula (1-1) con un compuesto de alcoholato de fórmula:



(en la que R^{12} representa un grupo alcoxi de C1-C4)



(donde R^{11} , R^2 , R^3 , m , Q y R^{12} tienen los mismos significados que se han mencionado antes).

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente. Entre los disolventes utilizados en la reacción se incluyen alcoholes representados por $R^{12}H$, éteres como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, y mezclas de ellos.

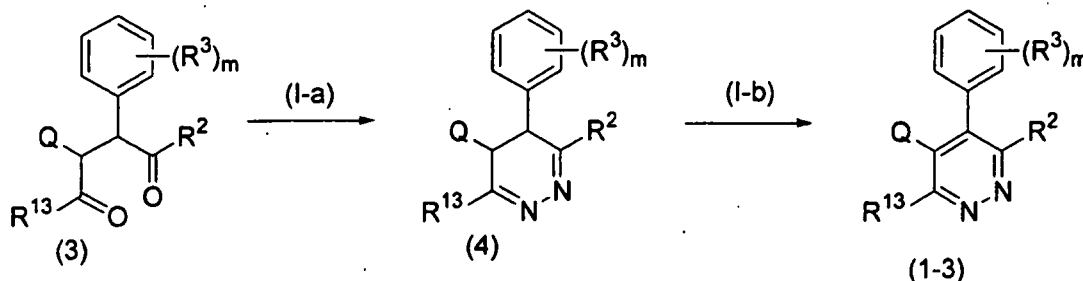
La cantidad del compuesto alcoholato que se utiliza en la reacción está comprendida normalmente entre 1 y 20 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (1-1).

La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 120°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 72 horas.

Una vez completada la reacción, por ejemplo, se añade agua a la mezcla de reacción antes de la extracción con un disolvente orgánico, y se somete la capa orgánica a operaciones de post-tratamiento como secado, concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar el compuesto de fórmula (1-2). Asimismo, se puede purificar el compuesto de fórmula (1-2) aislado por cromatografía, recristalización y similares.

(Método de producción 3)

Se pueden producir los compuestos representados por la fórmula (1-3) en la que R^1 es un grupo alquilo de C1-C4 entre los compuestos de la presente invención a través de la siguiente ruta.



(donde R^2 , R^3 , m y Q tienen los mismos significados que se han descrito antes, y R^{13} representa un grupo alquilo de C1-C4).

Se describirá el proceso (1-a).

Se puede producir el compuesto de fórmula (4) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (3) con una hidrazina.

Normalmente, se lleva a cabo la reacción en un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares, éteres como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, y mezclas de ellos.

La cantidad de hidrazina utilizada en la reacción está comprendida normalmente entre 1 y 5 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (3). La hidrazina utilizada en la reacción también puede ser su hidrato.

La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 80°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Una vez completada la reacción, se somete la mezcla de reacción a operaciones de post-tratamiento como concentración y similares, en virtud de lo cual, se puede aislar un compuesto representado por la fórmula (4). Asimismo, se puede utilizar la mezcla de reacción como tal en el proceso (1-b).

Se describirá el proceso (1-b).

Se puede producir el compuesto de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4) con un agente oxidante.

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente.

Entre los ejemplos de agente oxidante utilizado en la reacción se incluyen óxido de platino (PtO₂) y dióxido de plomo (PbO₂).

Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares, éteres como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, agua, y mezclas de ellos.

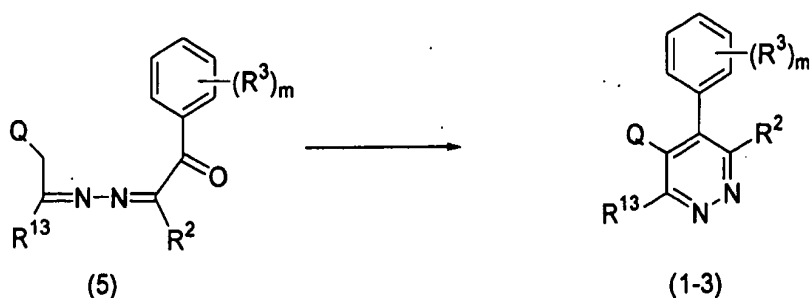
La cantidad de agente oxidante en la reacción está comprendida normalmente entre 1 y 5 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (4).

La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 40 a 80°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 48 horas.

Una vez completada la reacción, por ejemplo, se filtra la mezcla de reacción y se somete el filtrado resultante a operaciones de post-tratamiento como concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar el compuesto de la presente invención. Asimismo, se puede purificar el compuesto de la presente invención aislado a través de operaciones como cromatografía, cristalización y similares.

(Método de producción 4)

Se pueden producir los compuestos de fórmula (1-3), en los que R¹ es un grupo alquilo de C1-C4, entre los compuestos de la presente invención, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (5) con una base.



(en la que R¹³, R², R³, m y Q tiene los mismos significados que se han mencionado antes).

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen alcoholes, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol y similares, éteres como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, y mezclas de ellos.

Entre los ejemplos de base utilizada en la reacción se incluyen hidróxidos de metal alcalino como hidróxido potásico, hidróxido sódico y similares.

La cantidad de base utilizada en la reacción está comprendida normalmente entre 1 y 2 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (5).

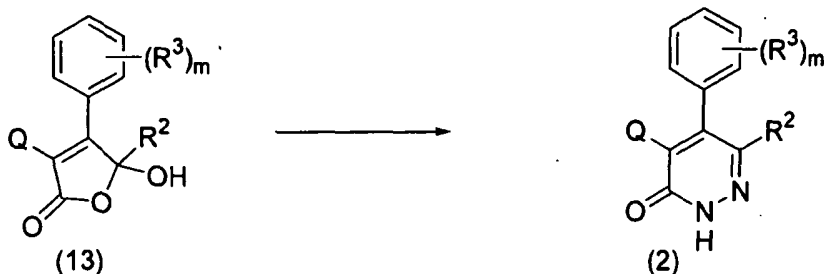
5 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 100°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 0,1 a 8 horas.

Una vez completada la reacción, por ejemplo, se mezcla la mezcla de reacción con agua, se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico, y se somete la capa orgánica a operaciones de post-tratamiento como secado, concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar el compuesto de la presente invención. 10 Asimismo, se puede purificar el compuesto aislado de la presente invención por cromatografía, recristalización y similares.

A continuación, se muestra el método para producir un producto intermedio de un compuesto de la presente invención como método de producción de referencia. 15

(Método de producción de referencia 1)

Se puede preparar un compuesto de fórmula (2), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (13) con hidrazina.



20 (en la que, R^2 , R^3 , m y Q tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente).

25 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente que se utiliza en la reacción se incluyen alcoholes como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, y similares, éteres como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, y mezclas de los mismos.

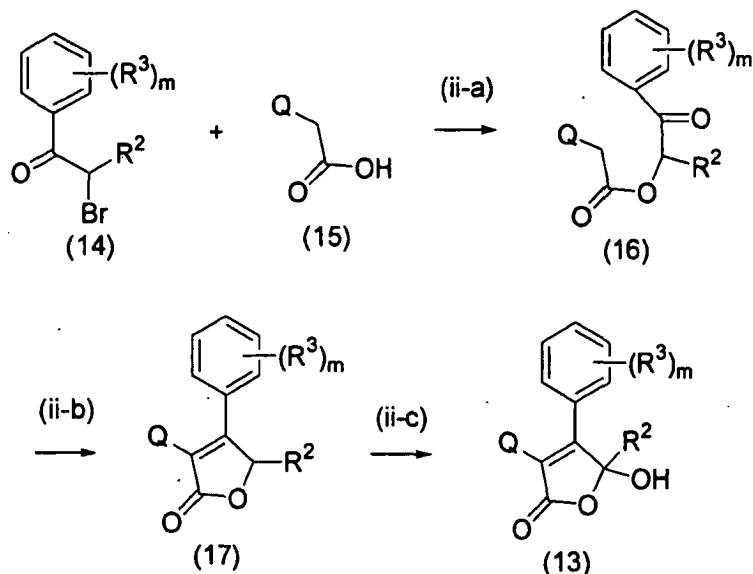
30 La cantidad de hidrazina que se utiliza en la reacción está comprendida normalmente entre 1 y 5 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (13). La hidrazina que se utiliza en la reacción puede consistir también en su hidrato.

35 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 120°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 0,2 a 24 horas.

Una vez completada la reacción, se llevan a cabo operaciones de tratamiento como enfriamiento de la mezcla de reacción para dar un sólido depositado que se filtra a continuación, o concentración de la mezcla de reacción y similares, en virtud de lo cual se puede aislar un compuesto de fórmula (2). Asimismo, se puede purificar posteriormente el compuesto aislado de fórmula (2) por cromatografía, recristalización y similares. 40

(Método de producción de referencia 2)

Se puede producir un compuesto de fórmula (13) por ejemplo con arreglo al siguiente esquema:



(en el que R^2 , R^3 , m y Q tienen los mismos significados que se han descrito antes).

5 El método de producción, tal como se ha descrito en el esquema representado está compuesto del proceso (ii-a), un proceso (ii-b) y un proceso (ii-c).

10 La reacción del proceso (ii-a) se lleva a cabo por ejemplo por mezclado del compuesto de fórmula (14), un compuesto de fórmula (15) o su sal (por ejemplo, hidrocloreuro y similares), un compuesto de amina terciaria no cíclica, como trietilamina, diisopropiletilamina y similares, y un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, amidas como N,N-dimetilformamida (DMF) y similares, hidrocarburos aromáticos como tolueno, xileno y similares, y mezclas de ellos.

15 Las cantidades del compuesto de fórmula (15) y la amina terciaria no cíclica utilizadas en la reacción están comprendidas normalmente entre 0,8 y 3 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (14).

20 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 50°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 48 horas.

25 Una vez completada la reacción, por ejemplo, se mezcla la mezcla de reacción con agua, se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico y se somete la capa orgánica a operaciones de post-tratamiento como secado, concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar un compuesto éster de fórmula (16). Una vez completada la reacción, se puede usar la mezcla de reacción también como tal en el proceso (ii-b).

La reacción del proceso (ii-b) se puede llevar a cabo, por ejemplo, por mezclado del compuesto de fórmula (16); al menos un compuesto de amina cíclica seleccionado del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; y si es necesario, un disolvente.

30 Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares, éteres como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, amidas como N,N-dimetilformamida (DMF) y similares, hidrocarburos aromáticos como tolueno, xileno y similares, y mezclas de ellos.

35 La cantidad de compuesto de amina cíclica utilizada en la invención está comprendida normalmente entre 1 y 5 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (16).

La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 50°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 8 horas.

40 Una vez completada la reacción, por ejemplo, se mezcla la mezcla de reacción con agua, se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico, y se somete la capa orgánica a operaciones de post-tratamiento como secado, concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar el compuesto de fórmula (17). Asimismo, una vez completada la reacción, se puede usar la mezcla de reacción también como tal en el proceso (ii-c).

La reacción del proceso (ii-c) se puede llevar a cabo por ejemplo, dejando en contacto un compuesto de fórmula (17) con oxígeno.

5 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares, amidas como N,N-dimetilformamida (DMF) y similares, hidrocarburos aromáticos como tolueno, xileno y similares, y mezclas de ellos.

10 El oxígeno utilizado en la reacción puede consistir en oxígeno como tal, o un gas que contenga oxígeno, como por ejemplo aire o similar.

15 El contacto del compuesto (17) con oxígeno se lleva a cabo por ejemplo por soplado de oxígeno en una solución del compuesto de fórmula (17), o agitación enérgica de una solución de un compuesto de fórmula (17) bajo una atmósfera de oxígeno.

La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 150°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

20 Una vez completada la reacción se mezcla la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluido, se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico y se somete la capa orgánica a operaciones de post-tratamiento como secado, concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar un compuesto de fórmula (13). Se puede purificar también el compuesto de fórmula (13) aislado posteriormente por cromatografía, recristalización o similares.

25 (Método de producción de referencia 3)

Se puede producir un compuesto de fórmula (14) por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (18) con bromo.



30 (en la que R², R³ y m tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente).

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente.

35 Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluye ácido acético.

La cantidad de bromo utilizada en la invención está comprendida normalmente entre 0,8 y 1,3 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (18).

40 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de -10 a 40°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 0,1 a 24 horas.

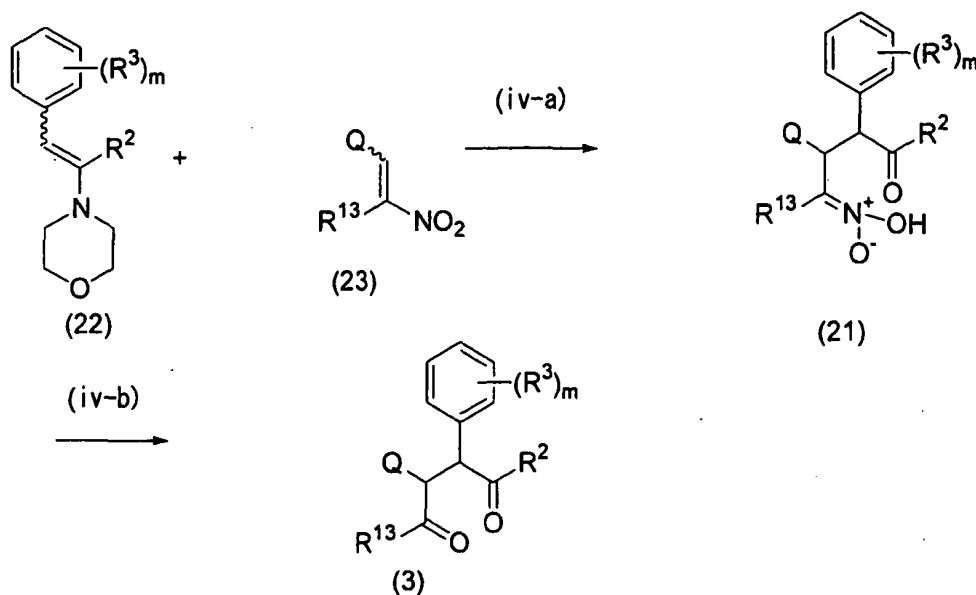
La reacción se puede llevar a cabo también por ejemplo en presencia de una cantidad catalítica de ácido bromhídrico.

45 Una vez completada la reacción, por ejemplo, se concentra la mezcla de reacción o se añade agua a la mezcla de reacción y se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico, y se lava la capa orgánica con una solución acuosa de hidrogen carbonato sódico y agua, y se somete a operaciones de post-tratamiento como por ejemplo secado, concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar el compuesto de fórmula (14). Asimismo, se puede purificar el compuesto de fórmula (14) aislado posteriormente por cromatografía, recristalización y similares.

50

(Método de producción de referencia 4)

55 Se puede producir un compuesto de fórmula (3) por ejemplo, a partir del compuesto de fórmula (22) y un compuesto de fórmula (23) con arreglo al siguiente esquema:



(en el que R^{13} , R^2 , R^3 , m , R^5 y n tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente).

5 Proceso (iv-a)

Se puede producir un compuesto de fórmula (21) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (23) con un compuesto de fórmula (22).

10 La reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de un disolvente.

El disolvente utilizado en la reacción incluye hidrocarburos como tolueno, xileno y similares.

15 La cantidad del compuesto de fórmula (23) utilizada en la reacción está comprendida normalmente entre 0,8 y 1,3 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (22).

La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 50°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 48 horas.

20 Una vez completada la reacción, normalmente, se concentra la mezcla de reacción y, normalmente, se utiliza el residuo como tal en el proceso de reacción (iv-b).

Proceso (iv-b)

25 Se puede producir un compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (21) con un ácido.

La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de agua y un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen alcoholes como metanol, etanol y similares, éteres como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares, y mezclas de los mismos.

30 La reacción se lleva a cabo normalmente a un pH en torno a 2. Entre los ejemplos de ácidos utilizados se incluye ácido clorhídrico.

35 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 30°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 48 horas.

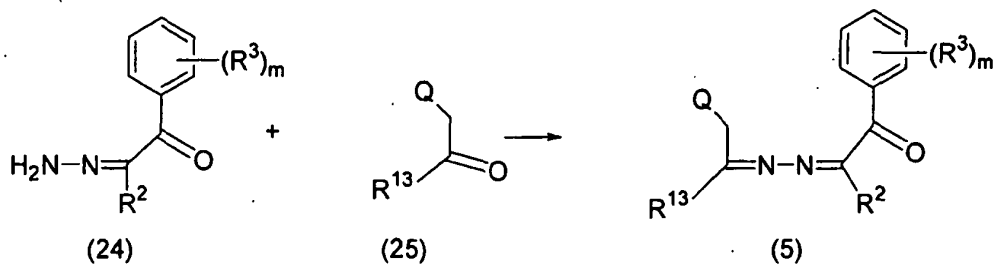
40 Una vez completada la reacción, por ejemplo, se añade una solución acuosa de hidrogen carbonato sódico a la mezcla de reacción, se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico y se concentra la capa orgánica, en virtud de lo cual, se puede aislar un compuesto de fórmula (3). Asimismo, se puede purificar el compuesto de fórmula (3) posteriormente por recristalización, cromatografía y similares.

Se puede producir un compuesto de fórmula (22) por ejemplo con arreglo al método descrito en J. Org. Chem. 32 pp. 213-214 (1967).

Se puede producir un compuesto de fórmula (23), por ejemplo, con arreglo al método descrito en J. Med. Chem. 29, pp. 924-939 (1986).

(Método de producción de referencia 5)

- 5 Se puede producir un compuesto de fórmula (5) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (24) y un compuesto de fórmula (25) en presencia de un ácido.



- 10 (donde R^{13} , R^2 , R^3 y m y Q tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente).

La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un disolvente.

- 15 Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen hidrocarburos aromáticos como tolueno, xileno y similares.

Entre los ejemplos de ácido utilizado en la reacción se incluyen ácidos sulfónicos orgánicos como ácido p-toluensulfónico y similares.

- 20 La cantidad del compuesto de fórmula (25) utilizada en la reacción está comprendida normalmente entre 0,8 y 1,3 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (24). La cantidad de ácido utilizada en la reacción está comprendida normalmente entre 0,001 y 0,05 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (24).

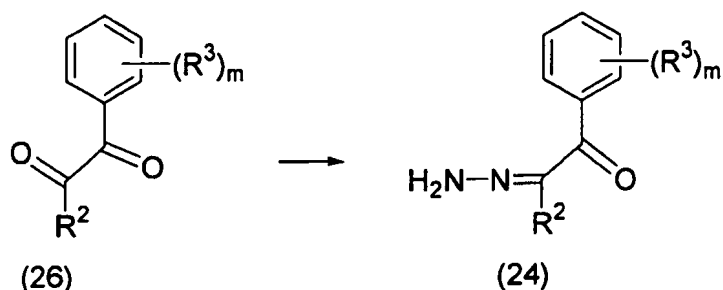
- 25 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 20 a 120°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 8 horas.

La reacción se lleva a cabo normalmente al mismo tiempo que la deshidratación utilizando una trampilla Dean-Stark.

- 30 Una vez completada la reacción, por ejemplo, (1) se concentra la mezcla de reacción como tal, o (2) se mezcla la mezcla de reacción con una solución acuosa de hidrogen carbonato sódico, se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico y se somete la capa orgánica a operaciones de post-tratamiento como secado, concentración y similares, en virtud de lo cual, se puede aislar un compuesto de fórmula (5). Asimismo, se puede purificar el compuesto de fórmula (5) aislado por operaciones como cromatografía, recristalización y similares.

(Método de producción de referencia 6)

Se puede producir un compuesto de fórmula (24) por reacción de un compuesto de fórmula (26) con hidrazina.



- 40 (donde R^2 , R^3 , y m tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente).

La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen alcoholes como etanol y similares.

La cantidad de hidrazina utilizada en la reacción está comprendida normalmente entre 0,8 y 1,3 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (26). La hidrazina utilizada en la reacción puede consistir también en su hidrato.

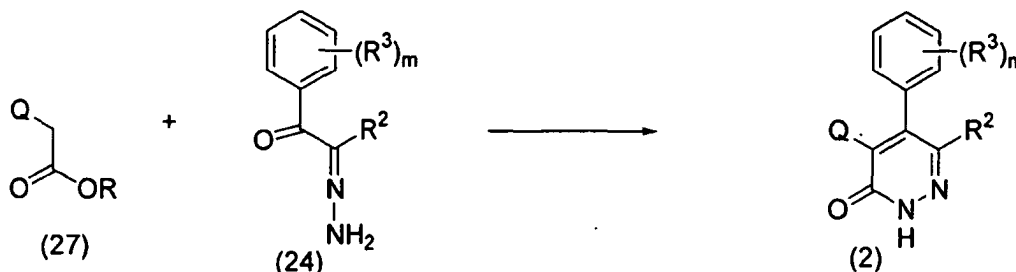
5 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 0 a 80°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 48 horas.

Una vez completada la reacción, se somete la mezcla de reacción a operaciones de post-tratamiento como concentración y similares, en virtud de lo cual se puede aislar un compuesto de fórmula (24). Asimismo, se puede purificar el compuesto de fórmula (24) aislado posteriormente por cromatografía, recristalización y similares.

10 Como compuesto de fórmula (26), se pueden utilizar compuestos asequibles en el comercio, o se pueden utilizar compuestos producidos por ejemplo con arreglo al método descrito en J. Org. Chem. 43, pp. 2933-2935 (1976) o Synthesis, pp. 403-404 (1977). Como compuesto de fórmula (25) se pueden usar los compuestos producidos por ejemplo con arreglo a los métodos descritos en J. Med. Chem. 29, pp. 929-939 (1986), J. Med. Chem. 6, pp. 205-207 (1963); J. Org. Chem. 43, pp. 2286-2288 (1978).

(Método de producción de referencia 7)

20 Se puede producir también un compuesto de fórmula (2) por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (27) con un compuesto de fórmula (24).



25 (donde R², R³, m y Q tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, R representa un grupo metilo o un grupo etilo).

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente en presencia de una base.

30 Entre los ejemplos de disolvente utilizado en la reacción se incluyen éteres como metanol, etanol, terc-butanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares, hidrocarburos aromáticos como tolueno, xileno y similares, amidas como N,N-dimetilformamida (DMF) y similares, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo y similares, y mezclas de los mismos.

35 Entre los ejemplos de bases utilizadas en la reacción se incluyen metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y similares.

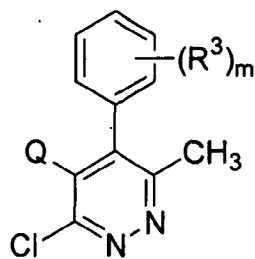
Las cantidades del compuesto de fórmula (24) y la base utilizadas en la reacción están comprendida normalmente entre 0,8 y 2 moles por cada 1 mol del compuesto de fórmula (27).

40 La temperatura de reacción está comprendida normalmente dentro del intervalo de 20 a 120°C y el tiempo de reacción está comprendido normalmente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

45 Una vez completada la reacción, (1) se añade agua a la mezcla de reacción y, si es necesario, se añade un ácido, a continuación, se enfría la mezcla para dar un sólido depositado que se filtra después, o (2) se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, y se somete la capa orgánica a operaciones como concentración y similares, en virtud de lo cual, se puede aislar un compuesto de fórmula (2). Asimismo, se puede purificar el compuesto de fórmula (2) aislado por cromatografía, cristalización y similares.

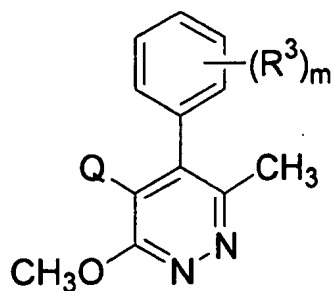
A continuación, se muestran ejemplos específicos del compuesto de la presente invención:

50 Un compuesto de piridazina representado por la fórmula (1-a):



(1-a)

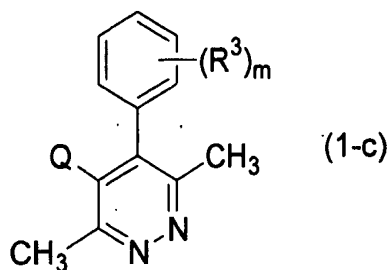
Un compuesto de piridazina representado por la fórmula (1-b):



(1-b)

5

Un compuesto de piridazina representado por la fórmula (1-c):



(1-c)

10 En la fórmula (1-a), la fórmula (1-b), o la fórmula (1-c), (R³)_m y Q representan un sustituyente o las combinaciones de sustituyentes representados en (Tabla 1) a (Tabla 4).

(siempre y cuando, en la columna (R³)_m en las tablas, una descripción de sólo "-" significa que m es 0).

[Tabla 1]

(R ³) _m	Q
4-Cl	2-piridilo
4-Cl	3-metil-2-piridilo
4-Cl	3-cloro-2-piridilo
4-Cl	3-fluoro-2-piridilo
4-Cl	3-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	3-metoxi-2-piridilo
4-Cl	5-metil-2-piridilo
4-Cl	5-cloro-2-piridilo
4-Cl	5-fluoro-2-piridilo
4-Cl	5-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	5-metoxi-2-piridilo
4-Cl	4-metil-2-piridilo
4-Cl	4-cloro-2-piridilo
4-Cl	4-fluoro-2-piridilo
4-Cl	4-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	4-metoxi-2-piridilo
4-Cl	6-metil-2-piridilo
4-Cl	6-cloro-2-piridilo
4-Cl	6-fluoro-2-piridilo
4-Cl	6-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	6-metoxi-2-piridilo
4-Cl	3,5-dimetil-2-piridilo
4-Cl	3,5-dicloro-2-piridilo
4-Cl	3,5-difluoro-2-piridilo
4-Cl	3,6-dimetil-2-piridilo
4-Cl	3,6-dicloro-2-piridilo
4-Cl	3,6-difluoro-2-piridilo
4-Cl	6-cloro-3-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	6-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo

[Tabla 2]

(R ³) _m	Q
4-Cl	3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	3,5,6-tricloro-2-piridilo
4-Cl	3,5,6-trifluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3-metil-2-piridilo
4-F	3-metil-2-piridilo
4-OCH ₃	3-metil-2-piridilo
-	3-metil-2-piridilo
4-CF ₃	3-metil-2-piridilo
3-Cl	3-metil-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-metil-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-metil-2-piridilo
4-Cl	2-pirimidinilo
4-Cl	5-metil-2-pirimidinilo
4-Cl	5-metoxi-2-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-2-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-2-pirimidinilo
4-Cl	4,6-dimetil-2-pirimidinilo
4-Cl	4,6-bis(trifluorometil)-2-pirimidinilo
4-Cl	4-metil-2-pirimidinilo
4-Cl	4-metoxi-2-pirimidinilo
4-Cl	4-cloro-2-pirimidinilo
4-Cl	4-fluoro-2-pirimidinilo
4-Cl	4-pirimidinilo
4-Cl	5-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-metoxi-4-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-4-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-4-pirimidinilo
4-Cl	2,5-dimetil-4-pirimidinilo
4-Cl	2-metil-4-pirimidinilo

[Tabla 3]

(R ³) _m	Q
4-Cl	2-metoxi-4-pirimidinilo
4-Cl	2-cloro-4-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-6-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-2-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-6-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-2-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	2-cloro-6-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	3-piridazinilo
4-Cl	4-metil-3-piridazinilo
4-Cl	4-cloro-2-piridazinilo
4-Cl	2-pirazinilo
4-Cl	3-metil-2-pirazinilo
4-Cl	3-cloro-2-pirazinilo.

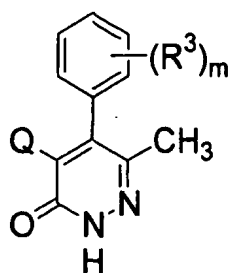
[Tabla 4]

(R ³) _m	Q
4-CH ₃	3-cloro-2-piridilo
4-F	3-cloro-2-piridilo
4-OCH ₃	3-cloro-2-piridilo
-	3-cloro-2-piridilo
4-CF ₃	3-cloro-2-piridilo
3-Cl	3-cloro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-cloro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-cloro-2-piridilo
4-Cl	3-nitro-2-piridilo
4-Cl	3-ciano-2-piridilo
4-Cl	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-Cl	3-nitro-5-metoxi-2-piridilo
4-Cl	3-ciano-5-metoxi-2-piridilo
4-Cl	5-metoxi-3-metil-2-piridilo
4-Cl	3-cloro-5-nitro-2-piridilo
4-Cl	4-metoxi-6-metil-2-pirimidinilo
4-Cl	4,6-dimetoxi-2-pirimidinilo
4-Cl	5-nitro-4-pirimidinilo
4-Cl	5-ciano-4-pirimidinilo
4-Cl	5-trifluorometil-4-pirimidinilo
4-Cl	4-trifluorometil-3-piridazinilo
4-Cl	4-ciano-3-piridazinilo
4-Cl	4-nitro-2-piridazinilo
4-Cl	4-metoxi-3-piridazinilo
4-Cl	3-trifluorometil-2-pirazinilo
4-Cl	3-ciano-2-pirazinilo
4-Cl	3-nitro-2-pirazinilo
4-Cl	3-metoxi-2-pirazinilo
4-CH ₃	3-fluoro-2-piridilo
4-F	3-fluoro-2-piridilo
4-OCH ₃	3-fluoro-2-piridilo
-	3-fluoro-2-piridilo
4-CF ₃	3-fluoro-2-piridilo
3-Cl	3-fluoro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-fluoro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-fluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3,5-difluoro-2-piridilo
4-F	3,5-difluoro-2-piridilo
4-OCH ₃	3,5-difluoro-2-piridilo
-	3,5-difluoro-2-piridilo
4-CF ₃	3,5-difluoro-2-piridilo
3-Cl	3,5-difluoro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3,5-difluoro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3,5-difluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3,5-dicloro-2-piridilo
4-F	3,5-dicloro-2-piridilo

4-OCH ₃	3,5-dicloro-2-piridilo
-	3,5-dicloro-2-piridilo
4-CF ₃	3,5-dicloro-2-piridilo
3-Cl	3,5-dicloro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3,5-dicloro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3,5-dicloro-2-piridilo
4-CH ₃	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-F	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-OCH ₃	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
-	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-CF ₃	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
3-Cl	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
2-F,4-Cl	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-F	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-OCH ₃	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
-	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-CF ₃	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
3-Cl	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo

5 A continuación, se muestran ejemplos específicos de productos intermedios de producción de los compuestos de la presente invención.

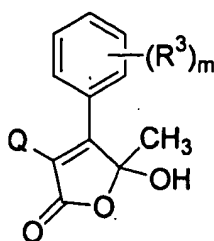
Un compuesto representado por la fórmula (2-a)



(2-a)

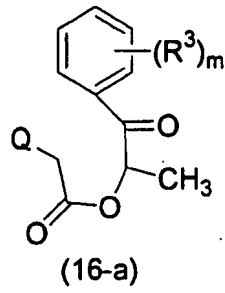
10

Un compuesto representado por la fórmula (13-a)

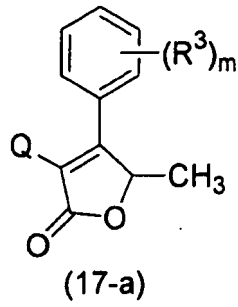


(13-a)

Un compuesto representado por la fórmula (16-a)

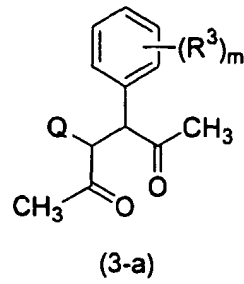


Un compuesto representado por la fórmula (17-a)

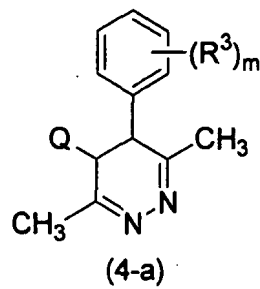


5

Un compuesto representado por la fórmula (3-a)

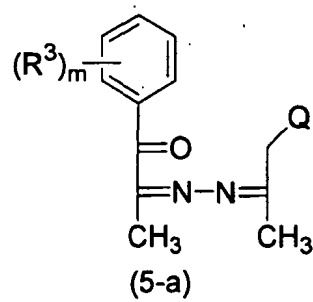


Un compuesto representado por la fórmula (4-a)

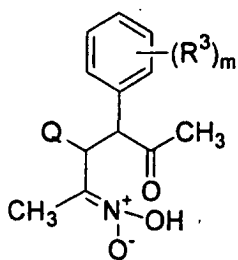


10

Un compuesto representado por la fórmula (5-a)



Un compuesto representado por la fórmula (5-a)



(21-a)

5 En la fórmula (2-a), la fórmula (13-a), la fórmula (16-a), la fórmula (17-a), la fórmula (3-a), la fórmula (4-a), la fórmula (5-a), y la fórmula (21-a), $(R^3)_m$ y Q representan un sustituyente o combinaciones de los sustituyentes que se muestran en (Tabla 5) a (Tabla 8).

10 (siempre que en la columna de $(R^3)_m$ en las tablas, una descripción de sólo “-” significa que m es 0).

[Tabla 5]

$(R^3)_m$	Q
4-Cl	2-piridilo
4-Cl	3-metil-2-piridilo
4-Cl	3-cloro-2-piridilo
4-Cl	3-fluoro-2-piridilo
4-Cl	3-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	3-metoxi-2-piridilo
4-Cl	5-metil-2-piridilo
4-Cl	5-cloro-2-piridilo
4-Cl	5-fluoro-2-piridilo
4-Cl	5-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	5-metoxi-2-piridilo
4-Cl	4-metil-2-piridilo
4-Cl	4-cloro-2-piridilo
4-Cl	4-fluoro-2-piridilo
4-Cl	4-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	4-metoxi-2-piridilo
4-Cl	6-metil-2-piridilo
4-Cl	6-cloro-2-piridilo
4-Cl	6-fluoro-2-piridilo
4-Cl	6-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	6-metoxi-2-piridilo
4-Cl	3,5-dimetil-2-piridilo
4-Cl	3,5-dicloro-2-piridilo
4-Cl	3,5-difluoro-2-piridilo
4-Cl	3,6-difluoro-2-piridilo
4-Cl	3,6-dicloro-2-piridilo
4-Cl	3,6-difluoro-2-piridilo
4-Cl	6-cloro-3-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	6-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo

[Tabla 6]

(R ³) _m	Q
4-Cl	3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo
4-Cl	3,5,6-tricloro-2-piridilo
4-Cl	3,5,6-trifluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3-metil-2-piridilo
4-F	3-metil-2-piridilo
4-OCH ₃	3-metil-2-piridilo
-	3-metil-2-piridilo
4-CF ₃	3-metil-2-piridilo
3-Cl	3-metil-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-metil-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-metil-2-piridilo
4-Cl	2-pirimidinilo
4-Cl	5-metil-2-pirimidinilo
4-Cl	5-metoxi-2-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-2-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-2-pirimidinilo
4-Cl	4,6-dimetil-2-pirimidinilo
4-Cl	4,6-bis(trifluoro-metil)-2-pirimidinilo
4-Cl	4-metil-2-pirimidinilo
4-Cl	4-metoxi-2-pirimidinilo
4-Cl	4-cloro-2-pirimidinilo
4-Cl	4-fluoro-2-pirimidinilo
4-Cl	4-pirimidinilo
4-Cl	5-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-metoxi-4-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-4-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-4-pirimidinilo
4-Cl	2,5-dimetil-4-pirimidinilo
4-Cl	2-metil-4-pirimidinilo

[Tabla 7]

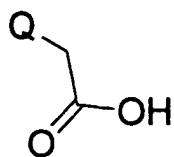
(R ³) _m	Q
4-Cl	2-metoxi-4-pirimidinilo
4-Cl	2-cloro-4-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-6-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-cloro-2-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-6-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	5-fluoro-2-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	2-cloro-6-metil-4-pirimidinilo
4-Cl	3-piridazinilo
4-Cl	4-metil-3-piridazinilo
4-Cl	4-cloro-2-piridazinilo
4-Cl	2-pirazinilo
4-Cl	3-metil-2-pirazinilo
4-Cl	3-cloro-2-pirazinilo.

[Tabla 8]

(R ³) _m	Q
4-CH ₃	3-cloro-2-piridilo
4-F	3-cloro-2-piridilo
4-OCH ₃	3-cloro-2-piridilo
-	3-cloro-2-piridilo
4-CF ₃	3-cloro-2-piridilo
3-Cl	3-cloro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-cloro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-cloro-2-piridilo
4-Cl	3-nitro-2-piridilo
4-Cl	3-ciano-2-piridilo
4-Cl	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-Cl	3-nitro-5-metoxi-2-piridilo
4-Cl	3-ciano-5-metoxi-2-piridilo

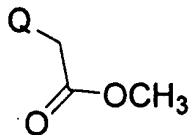
4-Cl	5-metoxi-3-metil-2-piridilo
4-Cl	3-cloro-5-nitro-2-piridilo
4-Cl	4-metoxi-6-metil-2-pirimidinilo
4-Cl	4,6-dimetoxi-2-pirimidinilo
4-Cl	5-nitro-4-pirimidinilo
4-Cl	5-ciano-4-pirimidinilo
4-Cl	5-trifluorometil-4-pirimidinilo
4-Cl	4-trifluorometil-3-piridazinilo
4-Cl	4-ciano-3-piridazinilo
4-Cl	4-nitro-2-piridazinilo
4-Cl	4-metoxi-3-piridazinilo
4-Cl	3-trifluorometil-2-pirazinilo
4-Cl	3-ciano-2-pirazinilo
4-Cl	3-nitro-2-pirazinilo
4-Cl	3-metoxi-2-pirazinilo
4-CH ₃	3-fluoro-2-piridilo
4-F	3-fluoro-2-piridilo
4-OCH ₃	3-fluoro-2-piridilo
-	3-fluoro-2-piridilo
4-CF ₃	3-fluoro-2-piridilo
3-Cl	3-fluoro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-fluoro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-fluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3,5-difluoro-2-piridilo
4-F	3,5-difluoro-2-piridilo
4-OCH ₃	3,5-difluoro-2-piridilo
-	3,5-difluoro-2-piridilo
4-CF ₃	3,5-difluoro-2-piridilo
3-Cl	3,5-difluoro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3,5-difluoro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3,5-difluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3,5-dicloro-2-piridilo
4-F	3,5-dicloro-2-piridilo
4-OCH ₃	3,5-dicloro-2-piridilo
-	3,5-dicloro-2-piridilo
4-CF ₃	3,5-dicloro-2-piridilo
3-Cl	3,5-dicloro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3,5-dicloro-2-piridilo
2-F,4-Cl	3,5-dicloro-2-piridilo
4-CH ₃	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-F	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-OCH ₃	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
-	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-CF ₃	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
3-Cl	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
3,4-Cl ₂	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
2-F,4-Cl	5-cloro-3-fluoro-2-piridilo
4-CH ₃	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-F	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-OCH ₃	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
-	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
4-CF ₃	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
3-Cl	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
3,4-Cl ₂	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo
2-F,4-Cl	3-cloro-5-metoxi-2-piridilo

Un compuesto representado por la fórmula (15-a):



(15-a)

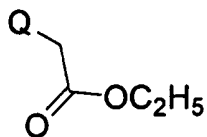
Un compuesto representado por la fórmula (27-a):



(27-a)

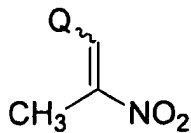
5

Un compuesto representado por la fórmula (27-b):



(27-b)

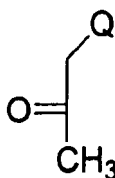
Un compuesto representado por la fórmula (23-a):



(23-a)

10

Un compuesto representado por la fórmula (25-a):



(25-a)

15 En la fórmula (15-a), la fórmula (27-a), la fórmula (27-b), la fórmula (23-a) y la fórmula (25-a), Q representa un sustituyente o la combinación de sustituyentes que se presenta en (Tabla 9) a (Tabla 11).

[Tabla 9]

Q
2-piridilo
3-metil-2-piridilo
3-cloro-2-piridilo
3-fluoro-2-piridilo
3-trifluorometil-2-piridilo
3-metoxi-2-piridilo
5-metil-2-piridilo
5-cloro-2-piridilo
5-fluoro-2-piridilo

5-trifluorometil-2-piridilo
5-metoxi-2-piridilo
4-metil-2-piridilo
4-cloro-2-piridilo
4-fluoro-2-piridilo
4-trifluorometil-2-piridilo
4-metoxi-2-piridilo
6-metil-2-piridilo
6-cloro-2-piridilo
6-fluoro-2-piridilo
6-trifluorometil-2-piridilo
6-metoxi-2-piridilo
3,5-dimetil-2-piridilo
3,5-dicloro-2-piridilo
3,5-difluoro-2-piridilo
3,6-difluoro-2-piridilo
3,6-dicloro-2-piridilo
3,6-difluoro-2-piridilo
6-cloro-3-trifluorometil-2-piridilo
6-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo

[Tabla 10]

Q
3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo
3,5,6-tricloro-2-piridilo
3,5,6-trifluoro-2-piridilo
2-pirimidinilo
5-metil-2-pirimidinilo
5-metoxi-2-pirimidinilo
5-fluoro-2-pirimidinilo
5-fluoro-2-pirimidinilo
4,6-dimetil-2-pirimidinilo
4,6-bis(trifluorometil)-2-pirimidinilo
4-metil-2-pirimidinilo
4-metoxi-2-pirimidinilo
4-cloro-2-pirimidinilo
4-fluoro-2-pirimidinilo
4-pirimidinilo
5-metil-4-pirimidinilo
5-metoxi-4-pirimidinilo
5-cloro-4-pirimidinilo
5-fluoro-4-pirimidinilo
2,5-dimetil-4-pirimidinilo
2-metil-4-pirimidinilo
2-metoxi-4-pirimidinilo
2-cloro-4-pirimidinilo
5-cloro-6-metil-4-pirimidinilo
5-cloro-2-metil-4-pirimidinilo
5-fluoro-6-metil-4-pirimidinilo
5-fluoro-2-metil-4-pirimidinilo
2-cloro-6-metil-4-pirimidinilo
3-piridazinilo

5

[Tabla 11]

Q
4-metil-3-piridazinilo
4-cloro-2-piridazinilo
2-pirazinilo
3-metil-2-pirazinilo
3-cloro-2-pirazinilo
3-nitro-2-piridilo
3-ciano-2-piridilo
3-cloro-5-metoxi-2-piridilo

3-nitro-5-metoxi-2-piridilo
3-ciano-5-metoxi-2-piridilo
5-metoxi-3-metil-2-piridilo
3-cloro-5-nitro-2-piridilo
4-metoxi-6-metil-2-pirimidinilo
4,6-dimetoxi-2-pirimidinilo
5-nitro-4-pirimidinilo
5-ciano-4-pirimidinilo
5-trifluorometil-4-pirimidinilo
4-trifluorometil-3-piridazinilo
4-ciano-3-piridazinilo
4-nitro-2-piridazinilo
4-metoxi-3-piridazinilo
3-trifluorometil-2-pirazinilo
3-ciano-2-pirazinilo
3-nitro-2-pirazinilo
3-metoxi-2-pirazinilo

Entre los ejemplos de enfermedades de las plantas en las que el compuesto de la presente invención manifiesta un efecto de control se incluyen:

- 5
 Planta de arroz: *Magnaporthe grisea*, *Cochilobolus miyabeanus*, *Rhizoctonia solani*;
 Trigo y cebada: *Erysiphe graminis*, *Fusarium graminearum*, *F. avenacerum*, *F. Culmorum*, *Puccinia striiformis*, *P. graminis*, *P. recondita*, *P. hordei*, *Typhula* sp., *Micronectriella nivalis*, *Ustilago tritici*, *U. Nuda*, *Tilletia caries*,
 10 *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Phycosporium secalis*, *Septoria tritici*; *Leptosphaeria nodorum*;
 Cítricos: *Diaporthe citri*, *Elsinoe fawcetti*, *Penicillium digitatum*, *P. Italicum*;
 Manzana: *Monilinia mali*, *Valsa ceratosperma*, *Podosphaera leucotricha*, patotipo de la manzana *Alternaria alternata*,
Venturia inaequalis;
 Pera: *Venturia nashicola*, *V. Pirina*, *Alternaria alternata*, patotipo de pera japonesa, *Gymnosporangium haraeaeum*;
 Melocotón: *Monilinia fructicola*, *Ciadosporium carpophilum*, *Phomopsis* sp;
 15 Uvas: *Elsinoe ampelina*, *Glomerella cingulata*, *Uncinula necator*, *Phakopsora ampelopsidis*, *Guignardia bidwellii*;
plasmopara viticola;
 Caqui: *Gloeosporium kaki*, *Cercospora kaki*, *Mycosphaerella nawae*;
 Pepino: *Colletotrichum lagenarium*, *Sphaerotheca fuliginea*, *Mycosphaerella melonis*, *Fusarium oxysporium*,
Pseudoperonospora cubensis, *Phytophthora* sp.; *Pythium* sp.;
 20 Tomate: *Alternaria solani*, *Cladosporium fulvum*, *Phytophthora infestans*;
 Berenjena: *Phomopsis vexans*, *Erysiphe cichoracearum*;
 Crucíferas: *Alternaria japonica*, *Cercospora brassicae*;
 Cebolla verde: *Puccinia allii*;
 soja: *Cercospora kikuchii*, *Elsioe glicine*, *Diaporthe phaseolorum* var. *sojiae*, *Phakospora pachyrhizi*;
 25 Frijol: *Colletotrichum lindemthianum*;
 Cacahuete: *Cercospora personata*, *Cercospora arachidicola*;
 Guisante: *Erysiphe pisi*;
 Patata: *Alternaria solani*, *Phytophthora infestans*;
 Fresa: *Sphaerotheca humuli*;
 30 Té: *Exobasidium reticulatum*, *Elsinoe leucospila*;
 Tabaco: *Alternaria longipes*, *Erysiphe cichoracearum*, *Colletotrichum tabacum*, *Peronospora tabacina*; *Phytophthora nicotinae*;
 Caña de azúcar: *Cercospora beticola*;
 Rosa: *Diplocarpon rosae*, *Sphaerotheca pannosa*;
 35 Crisantemo: *Septoria chrysanthemi-indici*), *Puccinia horiana*;
 Cultivos diversos: *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum*;
 Rábano: *Alternaria brassicicola*;
 turba: *Sclerotinia homeocarpa*, *Rhizoctonia solani*.

- 40 Al aplicar un compuesto de la presente invención como tal a una planta o el suelo, se manifiesta un efecto fungicida. Normalmente, sin embargo, se utiliza una composición que contiene un compuesto de la presente invención y un vehículo. Es decir, para obtener el fungicida de la presente invención, se mezclan un compuesto de la presente invención y un vehículo sólido y/o un vehículo líquido, y si es necesario un agente tensioactivo y otra sustancia auxiliar para la formulación, y se formula la mezcla en un concentrado emulsionable, un polvo humectable, un
 45 granulado dispersable en agua, un agente fluible, un polvo, un granulado y similares.

Estas formulaciones contienen el compuesto de la presente invención en una cantidad comprendida normalmente entre 0,1 y 90% en peso.

Entre los ejemplos de vehículo sólido utilizado en la formulación se incluyen materiales en polvo fino o granulados compuestos de minerales como arcilla de caolín, arcilla de atapulgita, bentonita, montmorinolita, arcilla ácida, pirofilita, talco, tierra de diatomeas, calcita y similares, materiales orgánicos naturales como polvo de cáscara de maíz, polvo de cáscara de avellana y similares, materiales orgánicos sintéticos como urea y similares, sales como carbonato cálcico, sulfato de amonio y similares, materiales inorgánicos sintéticos como sílice hidratada sintética y similares, y entre los ejemplos de vehículos líquidos se incluyen hidrocarburos aromáticos como xileno, alquilbenceno, metilnaftaleno y similares, alcoholes como 2-propanol, etilen glicol, propilen glicol, celosolve y similares, cetonas como acetona, ciclohexanona, isoforona y similares, aceites vegetales como aceite de alubia de soja, aceite de semilla de algodón y similares, hidrocarburos aromáticos, ésteres, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y agua.

Entre los ejemplos de agentes tensioactivos se incluyen agentes tensioactivos aniónicos como sales de sulfato de alquilo, sales de ácido alquilarilsulfónico, sales de ácido dialquilsulfosuccínico, sales de fosfato de éter polioxietilen alquil arílico, sales de ácido ligninsulfónico, policondensado de sulfonato de naftaleno-formaldehído y similares, y agentes tensioactivos no iónicos como éteres polioxietilen alquil arílicos, copolímeros de bloque de polioxietilen alquil polioxipropileno, ésteres grasos de sorbitano y similares.

Entre los ejemplos de sustancias auxiliares para la formulación se incluyen polímeros hidrosolubles como polialcohol vínlico, polivinil pirrolidona y similares, goma arábiga, ácido algínico y sales del mismo, polisacáridos como CMC (carboximetil celulosa), goma de xantana y similares, sustancias inorgánicas como silicato de aluminio y magnesio, sol de alúmina y similares, conservantes, agentes colorantes y estabilizantes como PAP (fosfato de isopropilo ácido), BHT y similares.

A través del tratamiento del organismo de la planta con el fungicida de la presente invención, se puede proteger la planta de las enfermedades de las plantas. Al tratar el suelo con el fungicida de la presente invención, se puede proteger una planta que crece en el suelo frente a las enfermedades de las plantas. Es decir, se utiliza el fungicida de la presente invención en un método de control de enfermedades de las plantas que consiste en proceso de aplicación normalmente de una cantidad efectiva del fungicida de la presente invención a una planta o el suelo en el que crece la planta.

Cuando se utiliza el fungicida de la presente invención para tratar el cuerpo de una planta o cuando se utiliza el fungicida de la presente invención para tratar el suelo, la cantidad de tratamiento del mismo puede variar dependiendo del tipo de cultivo, como planta objeto del control, la cantidad de enfermedad objeto de control, el grado de generación de enfermedad objeto de control, la forma de formulación, el período de tratamiento, las condiciones meteorológicas y similares, estando comprendida normalmente entre 1 y 5000 g, preferiblemente entre 5 y 1000 g en lo que se refiere al compuesto de la presente invención por cada 10000 m².

Normalmente se diluye un concentrado emulsionable, un polvo humectable, un agente fluible y similares con agua y se rocía para el tratamiento. En este caso, la concentración del compuesto de la presente invención está comprendida normalmente en el intervalo comprendido entre 0,0001 y 3% en peso, preferiblemente entre 0,0005 y 1% en peso. Normalmente, se utiliza un polvo, granulado o similar para el tratamiento sin dilución.

El fungicida de la presente invención también se puede utilizar para la esterilización de semillas. El método de esterilización incluye por ejemplo un método en el que se sumergen las semillas de la planta en un fungicida de la presente invención, en el que la concentración del compuesto de la presente invención está regulado a entre 1 y 1000 ppm, un método en el que se rocía o se pinta con un compuesto de la presente invención regulándose la concentración del compuesto de la presente invención entre 1 y 1000 ppm las semillas de la planta, y un método en el que se cubren las semillas de la planta con un fungicida de la presente invención formulado en un polvo.

El método de control de enfermedades de la planta de la presente invención se lleva a cabo normalmente por tratamiento de la planta o el suelo en el que crece la planta en el que se ha hecho la prospección de la generación de la enfermedad, con una cantidad efectiva de un fungicida de la presente invención.

El fungicida de la presente invención se utiliza normalmente como un fungicida para agricultura y horticultura, en concreto, como un fungicida para controlar enfermedades de las plantas en un campo labrado, un arrozal, un huerto, un campo de té, un pasto, turba y similares.

El fungicida de la presente invención también se puede utilizar en combinación con otro fungicida, insecticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, sustancias para el crecimiento de la planta y/o fertilizantes.

Entre los ejemplos de ingredientes activos de dichos fungicidas se incluyen compuestos fungicidas de tipo azol como propiconazol, prothioconazol, triadimenol, procloraz, penconazol, tebuconazol, flusilazol, diniconazol, bromuconazol, epoxiconazol, difenoconazol, ciproconazol, metconazol, triflumizol, tetraconazol, miclobutanil, fenbuconazol, hexaconazol, fluquinconazol, triticonazol, bitertanol, imazalil y flutriafol y similares; compuestos fungicidas de tipo amina cíclica como fenpropilmorph, tridemorph, fenpropidin, y similares; compuestos fungicidas de tipo bencimidazol, como carbendazim, benomil, tiabendazol, tiofanato-metilo y similares; procimidona; ciprodinilo;

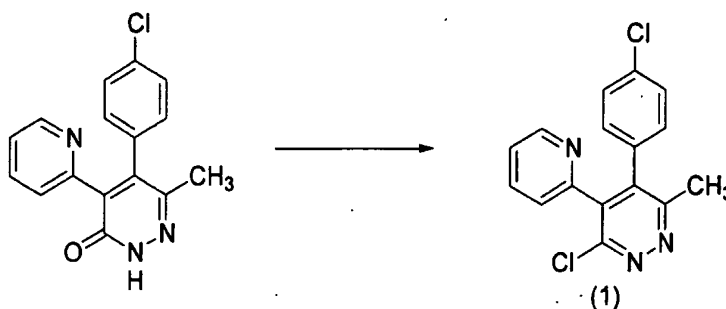
pirimetanilo, dietofencarb; tiuram; fluazinam; mancozeb; iprodiona; vinclozolin; clorotalonilo; captano, mepanipirim, fenciclonilo, fludioxonilo, diclofluanid, folpet, kresoxim-metilo, azoxistrobina, trifloxistrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, N-metil-a-metoximino-2-((2,5-dimetilfenoxi)metil)fenil acetamida, spiroxamina, quinoxifeno, fenhexamida, famoxadona, fenamidona, iprovalicarb, bentiavalicarb, ciazofamid, boscalid, metrafenona y ciflufenamid.

5

A continuación, se describirá la presente invención con mayor detalle a través de ejemplos de producción, ejemplos de formulación y ejemplos de ensayo y similares, si bien la presente invención no queda limitada con estos ejemplo.

10 En primer lugar, se muestran ejemplos de producción de compuestos de la presente invención.

Ejemplo de producción 1



15

Se mezclaron 0,4 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2-piridil)-2H-piridazin-3-ona y 3 g de oxicluro de fósforo. Se agitó la mezcla durante 1 hora en un baño de aceite a 110°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separó el líquido. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener 0,25 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2-piridil)piridazina (en adelante, descrito como compuesto (1) de la presente invención.

20

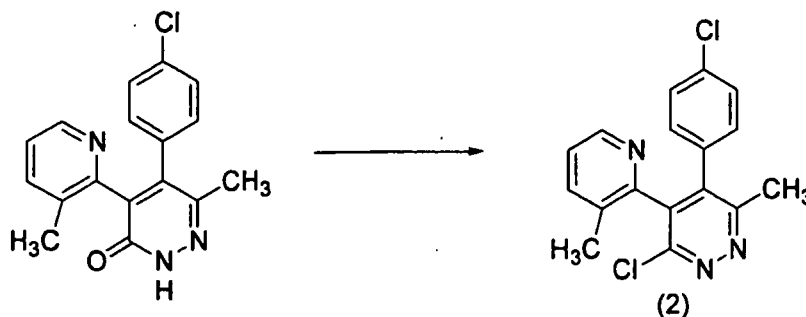
Compuesto (1) de la presente invención.

25

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,55 (2H, s), 7,00 (3H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17–7,25 (1H, m), 7,61 (1H, dt, J = 1,8, 7,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz).

Ejemplo de producción 2

30



35

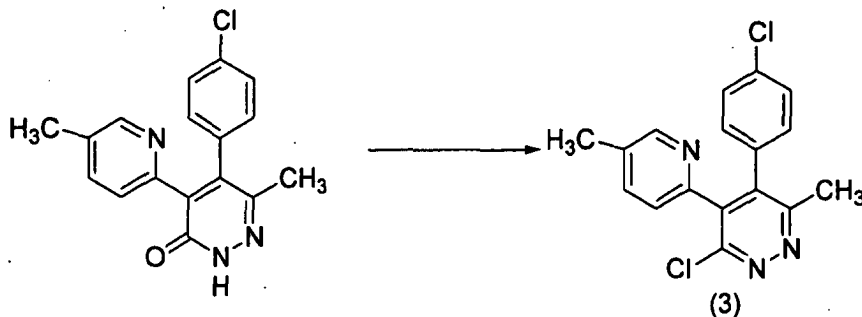
Se mezclaron 0,34 g de 5-(9-clorofenil)-6-metil-4-(3-metil)-2-piridil)-2H-piridazin-3-ona y 3,6 g de oxicluro de fósforo. Se agitó la mezcla durante 2 horas en un baño de aceite a 120°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,33 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,21 g de 3-cloro-5-(9-clorofenil)-6-metil-4-(3-metil-2-piridil)piridazina (en adelante descrito como compuesto (2) de la presente invención).

40

Compuesto (2) de la presente invención

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,98 (3H, s), 2,56 (3H, s), 7,04 (2H, ancho d, $J = 8,8$ Hz), 7,15 (1H, m), 7,23 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 3,6$ Hz).

Ejemplo de producción 3

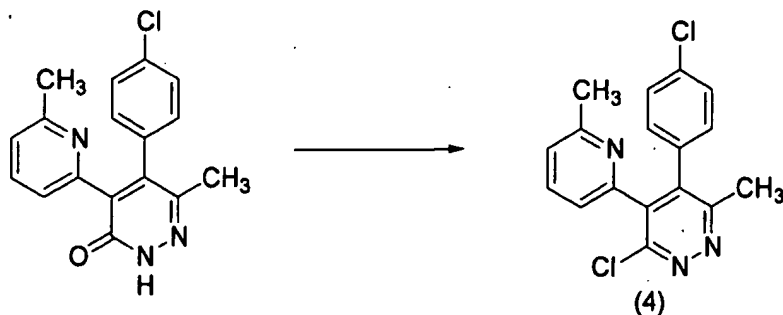


Se mezclaron 0,20 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(5-metil-2-piridil)-2H-piridazin-3-ona y 3,2 g de oxicloruro de fósforo. Se agitó la mezcla durante 2 horas en un baño de aceite a 120°C . Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,20 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,18 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(5-metil-2-piridil)piridazina (en adelante descrito como compuesto (3) de la presente invención).

Compuesto (3) de la presente invención

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,32 (3H, s), 2,53 (3H, s), 6,94 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 7,8$ z), 8,38 (1H, s).

Ejemplo de producción 4

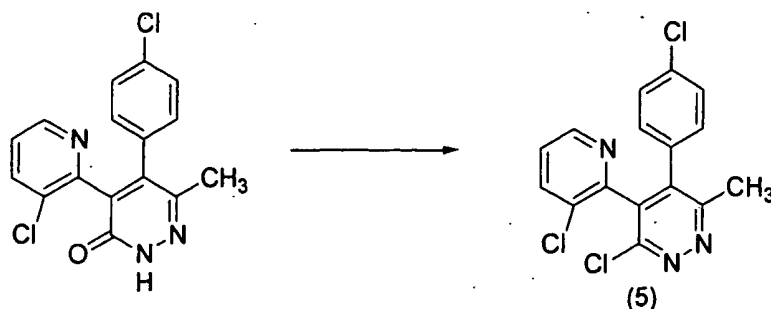


Se mezclaron 6 mg de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(6-metil-2-piridil)-2H-piridazin-3-ona y 2 g de oxicloruro de fósforo. Se agitó la mezcla durante 4 horas en un baño de aceite a 130°C . Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se concentró a presión reducida para obtener 4 mg de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(6-metil-2-piridil)piridazina (en adelante descrito como compuesto (4) de la presente invención).

Compuesto (4) de la presente invención

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,53 (3H, s), 6,89 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,50 (1H, t, $J = 7,8$ Hz).

Ejemplo de producción 5

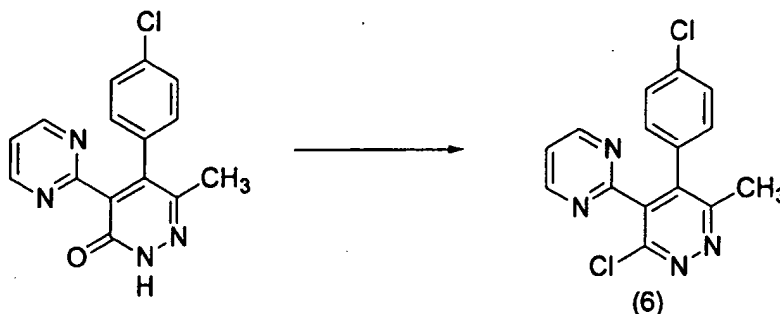


5 Se mezclaron 0,69 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 15 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 6 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,67 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,50 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-piridil)-6-metilpiridazina (en adelante descrito como compuesto (5) de la presente invención).

15 Compuesto (5) de la presente invención

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,56 (3H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20-7,25 (3H), 7,66 (1H, dd, J = 8,3, 1,5Hz), 8,47 (1H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz).

20 Ejemplo de producción 6

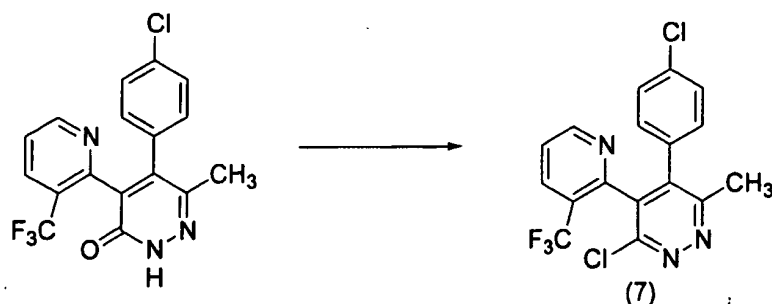


25 Se mezclaron 0,64 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2-pirimidinil)-2H-piridazin-3-ona y 10,4 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,56 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,49 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2-piridinil)piridazina (en adelante descrito como compuesto (6) de la presente invención).

Compuesto (6) de la presente invención

35 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,57 (3H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,70 (1H, d, J = 4,9 Hz).

Ejemplo de producción 7

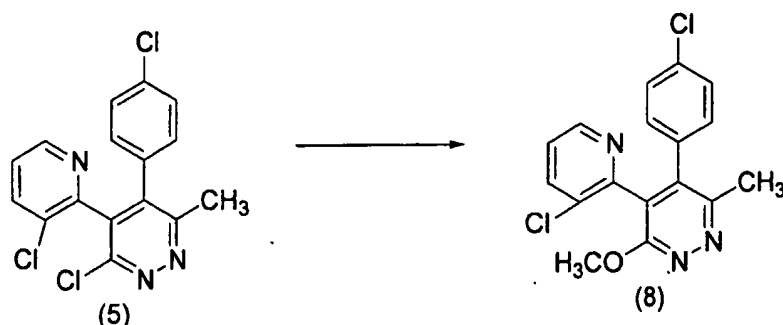


- 5 Se mezclaron 0,69 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(3-trifluorometil)-2H-piridil-2H-piridazin-3-ona y 6,3 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,50 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,11 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(3-trifluorometil-2-piridil)piridazina (en adelante descrito como compuesto (7) de la presente invención).

15 Compuesto (7) de la presente invención

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,55 (3H, s), 7,05 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (2H, ancho), 7,41-7,44 (1H, m), 7,93 (1H, dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 8,80 (1H, dd, $J = 4,9, 1,0$ Hz).

Ejemplo de producción 8

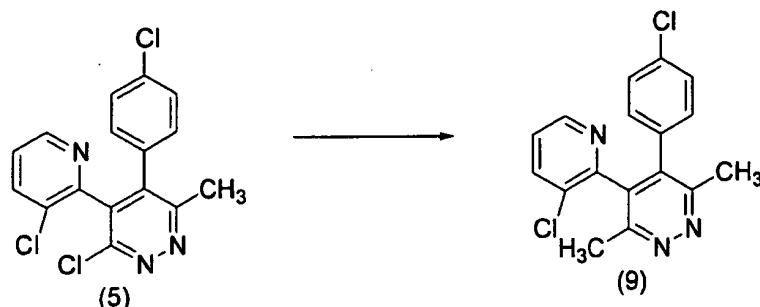


- 25 Se mezclaron 0,35 g del compuesto (5) de la presente invención, 1,92 g de metóxido sódico (solución en metanol al 28%) y 6 ml de metanol anhidro, a continuación, se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida, para obtener 0,34 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-piridil)-3-metoxi-6-metil piridazina (en adelante descrito como compuesto (8) de la presente invención).

30 Compuesto (8) de la presente invención

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 4,10 (3H, s), 7,08 (2H), 7,1-7,3 (3H), 7,62 (1H), 8,42 (1H).

Ejemplo de producción 9

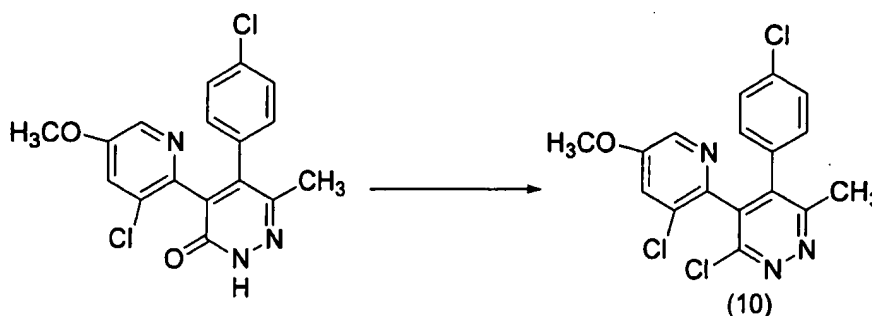


5 Se añadieron 0,48 g de hidruro sódico (dispersión al 55%) a 5 ml de N,N-dimetilformamida. Se incorporaron a esto 1,76 g de malonato de dietilo, gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 1,05 g del compuesto (5) de la presente invención y se agitó la mezcla a 100°C durante 16 horas, y a 120°C durante 9,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación se añadió agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera tres veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 1,45 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,23 g de sólido. Se sometió el sólido a cromatografía sobre gel de sílice de capa fina preparativa para obtener 0,15 g de un producto intermedio. Se mezclaron el producto intermedio resultante y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agitó la mezcla durante 30 minutos sobre un baño de aceite a 100°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a una mezcla de hielo y solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,07 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,05 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-piridil)-3,6-dimetilpiridazina (en adelante descrito como compuesto (9) de la presente invención).

Compuesto (9) de la presente invención

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,54 (3H, s), 7,05 (2H, ancho), 7,15-7,3 (3H), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz).

Ejemplo de producción 10



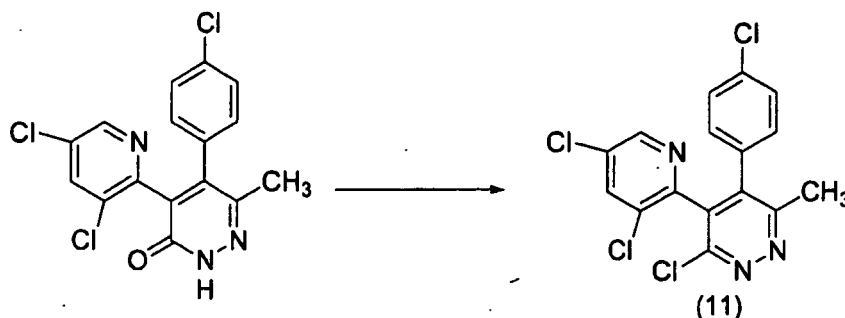
30 Se mezclaron 0,24 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-5-metoxi-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 6 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 2 horas en un baño de aceite a 100°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,12 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,07 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-5-metoxi-2-piridil)-6-metilpiridazina (en adelante descrito como el compuesto (10) de la presente invención).

Compuesto (10) de la presente invención

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,55 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz).

40

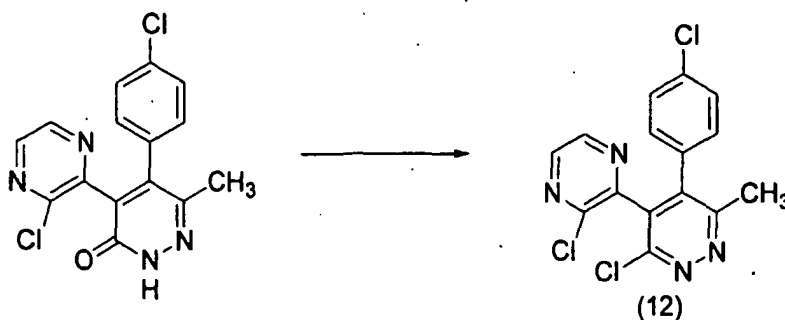
Ejemplo de producción 11



- 5 Se mezclaron 0,66 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3,5-dicloro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 6 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 2 horas en un baño de aceite a 100°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriado con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,67 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,47 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(3,5-dicloro-2-piridil)-6-metilpiridazina (en adelante descrito compuesto (11) de la presente invención).

- 15 Compuesto (11) de la presente invención
¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,56 (3H, s), 7,06 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,42 (1H, s).

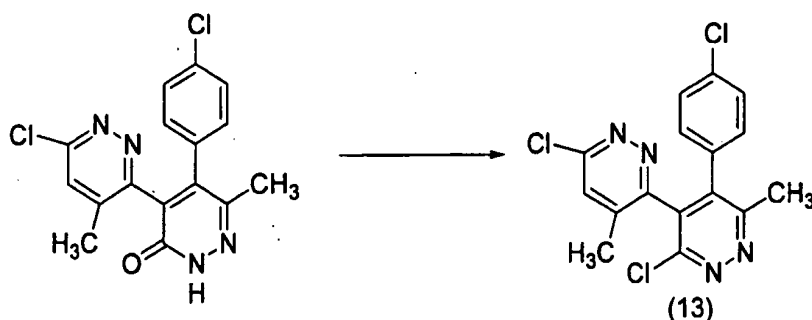
Ejemplo de producción 12



- 20 Se añadieron 0,57 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-pirazinil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 6 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 2 horas en un baño de aceite a 110°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,60 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,49 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-pirazinil)-8-metil-piridazina (en adelante descrito compuesto (12) de la presente invención).

- 30 Compuesto (12) de la presente invención
¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,58 (3H, s), 7,08 (2H, ancho), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,48 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo de producción 13

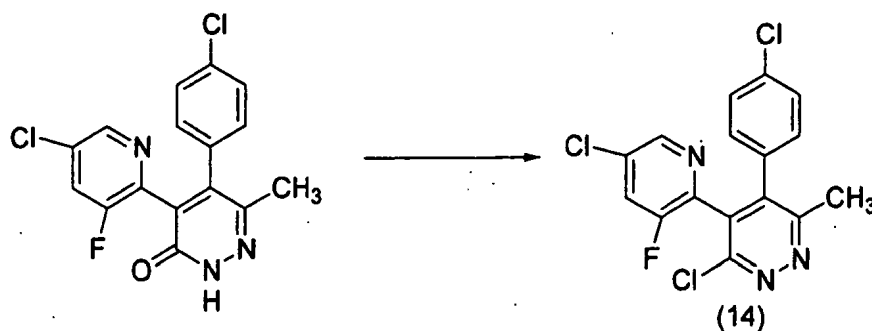


- 5 Se mezclaron 0,30 g de 5-(4-clorofenil)-4-(6-cloro-4-metil-3-piridazinil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 5 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas en un baño de aceite a 110°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. se añadió al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,31 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,26 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(6-cloro-4-metil-3-piridazinil)-6-metilpiridazina (en adelante descrito compuesto (13) de la presente invención).

15 Compuesto (13) de la presente invención

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,04 (3H, s), 2,59 (3H, s), 6,9-7,2 (2H, ancho), 7,25-7,35 (3H).

Ejemplo de producción 14

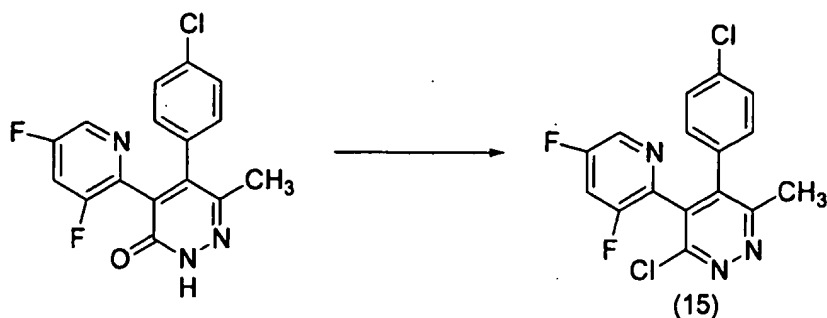


- 20 Se mezclaron 0,3 g de 5-(4-clorofenil)-4-(5-cloro-3-fluoro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 10 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas en un baño de aceite a 110°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,3 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,22 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(5-cloro-3-fluoro-2-piridil)-6-metilpiridazina (en adelante descrito compuesto (14) de la presente invención).

30 Compuesto (14) de la presente invención

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,56 (3H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 2,0, 1,0 Hz).

Ejemplo de producción 15

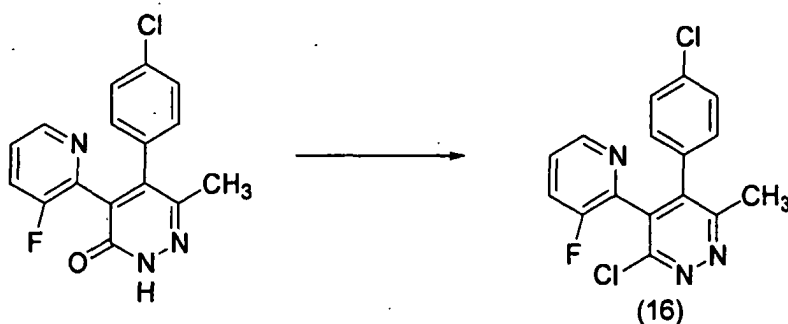


- 5 Se mezclaron 0,14 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3,5-difluoro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 5 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas en un baño de aceite a 120°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,14 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,08 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(3,5-difluoro-2-piridil)-6-metilpiridazina (en adelante descrito como compuestos (15) de la presente invención).

Compuesto (15) de la presente invención

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,56 (3H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ejemplo de producción 16

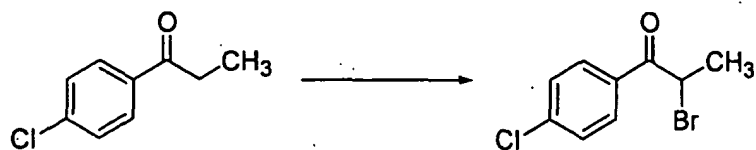


- 20 Se mezclaron 0,63 de 5-(4-clorofenil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona y 7,2 g de oxiclورو de fósforo. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas en un baño de aceite a 120°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante acetato de etilo y agua de bicarbonato sódico enfriado con hielo. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se separaron los líquidos. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,64 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-6-metil piridazina (en adelante descrito compuesto (16) de la presente invención).

- 30 Compuesto (16) de la presente invención

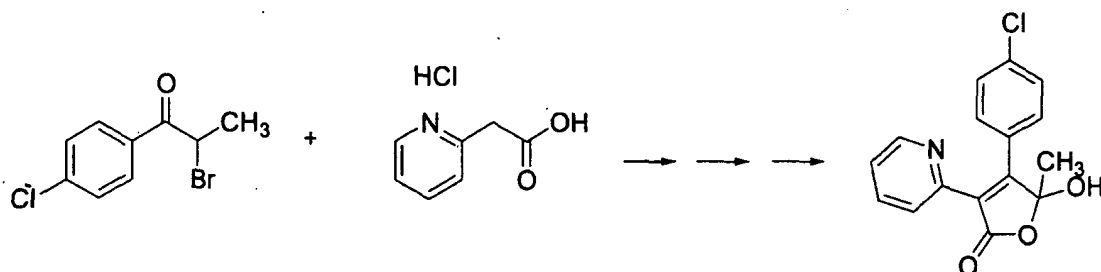
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,56 (3H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,4 (4H), 8,39 (1H, m).

- 35 A continuación, se muestran ejemplos para la producción de un producto intermedio de un compuesto de la presente invención como ejemplos de producción de referencia.

Ejemplo de producción de referencia 1

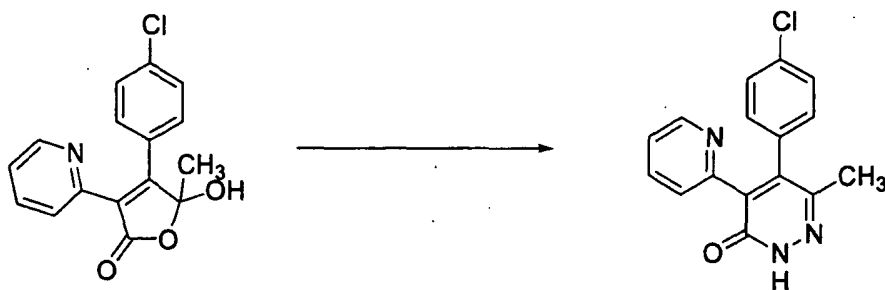
5 Se enfrió una mezcla de 10,12 g de 4'-cloropropiofenona, 0,1 ml de ácido bromhídrico (solución acuosa al 48%) y 60 ml de ácido acético a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 3,1 ml de bromo, gota a gota a la mezcla, a continuación, se dejó templar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener 14,34 g de 2-bromo-4'-cloropropiofenona.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,90 (3H, d, J = 6,5 Hz), 5,22 (1H, q, J = 6,5 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 2

15 Se añadió a una mezcla de 1,05 g de 2-bromo-4'-cloropropiofenona, 0,74 g de hidrocloreto de ácido 2-piridilacético y 20 ml de acetonitrilo, 1,07 g de trietilamina. Se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió gota a gota 2,58 g de DBU, y se agitó la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura. A continuación, se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente, al mismo tiempo que se soplab a aire en la mezcla de reacción. Se añadieron a la mezcla de reacción 8 ml de ácido clorhídrico 1,2 mol/L, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 1,14 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,79 g de 4-(4-clorofenil)-5-hidroxi-5-metil-3-(2-piridil)-2-(5H)-furanona.

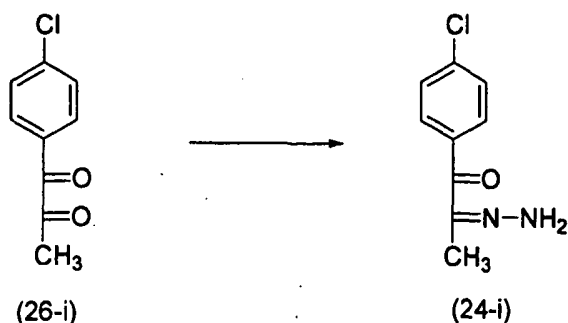
25 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,68 (3H, s), 5,52 (1H, ancho), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25-7,31 (1H, m); 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, dt, J = 1,7, 7,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 3,9 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 3

35 Se agitó una mezcla de 0,67 g de 4-(4-clorofenil)-5-hidroxi-5-metil-3-(2-piridil)-2-(5H)-furanona, 0,25 g de monohidrato de hidrazina y 8 ml de 1-butanol durante 5 horas en un baño de aceite a 110°C. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. Se recogió el sólido depositado por filtración. Se lavó el sólido resultante con un disolvente mixto de hexano y éter t-butil metílico y se secó a presión reducida para obtener 0,32 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2-piridil)-2H-piridazin-3-ona.

40 ¹H-RMN (CDCl₃ + DMSO-d₆, TMS) δ (ppm): 2,11 (3H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,08 -7,13 (1H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,2-7,25 (1H, m), 7,57 (1H, dt, J = 1,7, 7,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 4,9 Hz).

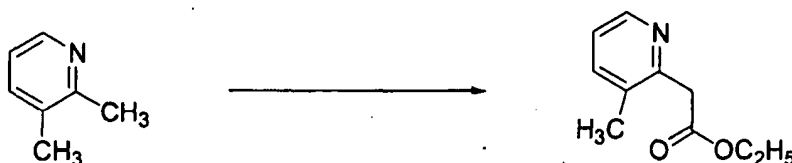
Ejemplo de producción de referencia 4



Se disolvieron 21,90 g de un compuesto de fórmula (26-I) en 100 ml de etanol, y se añadió una solución preparada por disolución de 6,00 g de monohidrato de hidrazina en 20 ml de etanol, gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación, se dejó en reposo durante toda la noche. Se añadió a la mezcla de reacción 80 ml de cloroformo, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado resultante a presión reducida para obtener 23,52 g de un compuesto de fórmula (24-I).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,05 (3H, s), 6,09 (2H, ancho s), 7,38 (2H, d, J = 8Hz), 7,81 (2H, d, J = 8Hz).

Ejemplo de producción de referencia 5



Se añadieron a una mezcla de 10,72 g de 2,3-lutidina y 150 ml de tetrahidrofurano 63 ml de n-butil litio (solución en hexano 1,6 moles/L) a temperatura ambiente. En la mezcla, se incorporó gota a gota una mezcla de 11,81 g de carbonato de dietilo y 50 ml de tetrahidrofurano anhidro gota a gota a -70°C . Se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa de cloruro de amonio enfriado con hielo y se extrajo con éter terc-butil metílico. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 16,16 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 6,31 g de (3-metil-2-piridil)acetato de etilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,31 (3H, s), 3,87 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,10 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 1,2 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 1,2, 4,9 Hz).

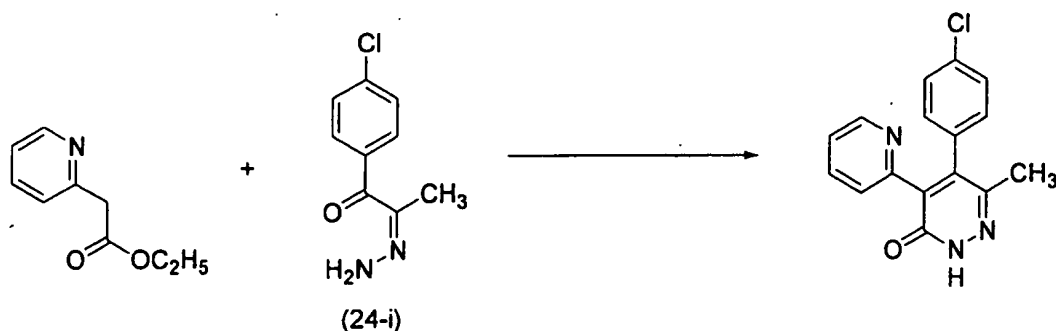
Se produjeron los siguientes compuestos con arreglo al ejemplo de producción de referencia 5.

(5-metil-2-piridil)acetato de etilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,32 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,2, 7,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,2 Hz).

(6-metil-2-piridil)acetato de etilo

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,54 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,3 Hz); 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 6.

- 5 Se mezclaron 1,97 g del compuesto de fórmula (24-i), 1,65 g de 2-piridil acetato de etilo, 3,40 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 35 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 5 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción hielo y 8,3 ml de ácido clorhídrico 1,2 mol/L, sucesivamente, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida.
- 10 Se sometieron 2,52 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,70 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2-piridil)-2H-piridazin-3-on.

Se produjeron los siguientes compuestos con arreglo al ejemplo de producción de referencia 6.

- 15 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(3-metil-2-piridil)-2H-piridazin-3-ona

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,12 (3H, s), 2,13 (3H, s), 7,06 (1H, m), 7,1 –7,3 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 3,7 Hz), 11,61 (1H, ancho s).

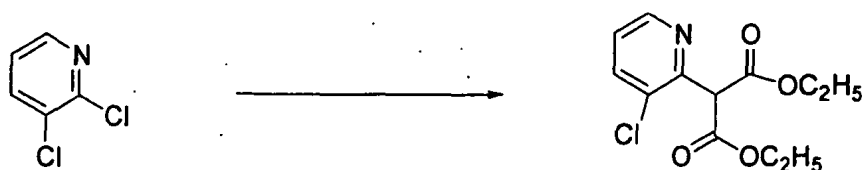
- 20 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(5-metil-2-piridil)-2H-piridazin-3-ona

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,10 (3H, s), 2,26 (3H, s), 7,0 –7,05 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,29 (1H, s).

- 25 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(6-metil-2-piridil)-2H-piridazin-3-ona

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,11 (3H, s), 2,36 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz).

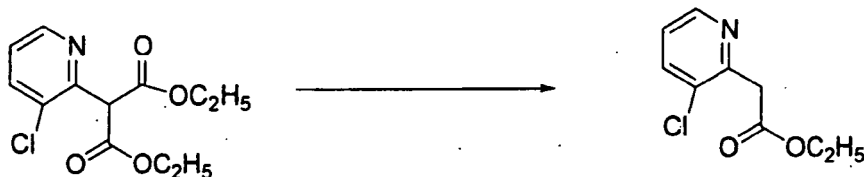
- 30 **Ejemplo de producción de referencia 7**



- 35 **[0236]** Se suspendieron 8,73 g de hidruro sódico (dispersión al 55%) en 100 ml de 1,4-dioxano. Se incorporaron 32,03 g de malonato de dietilo, gota a gota, durante un período de aproximadamente 1 hora a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a la misma temperatura posteriormente durante 0,5 horas, a continuación, se añadió a la mezcla 8,26 g de cloruro de cobre (I). A continuación, se incorporó en la mezcla una solución preparada por disolución de 12,23 g de 2,3-dicloropiridina en 50 ml de 1,4-dioxano, gota a gota, a 80°C. Se agitó la mezcla durante 22,5 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadieron a la mezcla de reacción 15 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añadieron a la mezcla agua y acetato de etilo y se filtró la mezcla a través de celite. Se separaron los líquidos del filtrado. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se sometieron 46,85 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 3,90 g de (3-cloro-2-piridil)malonato de dietilo.

- 45 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,29 (6H, t, J = 7,1 Hz), 4,29 (4H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J = 8,1, 4,6 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz).

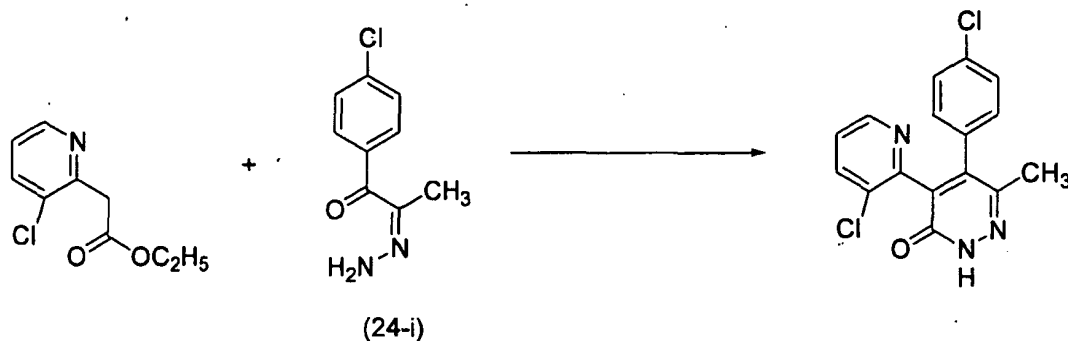
Ejemplo de producción de referencia 8



- 5 Se mezclaron 3,70 g de (3-cloro-2-piridil)malonato de dietilo y 15 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron a la mezcla 0,95 g de cloruro sódico y 0,49 g de agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 minutos a la temperatura interior de 135-150°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Tras la separación de líquidos, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener 2,57 g de (3-cloro-2-piridil)acetato de etilo.
- 10 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,02 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,0, 4,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 9

15



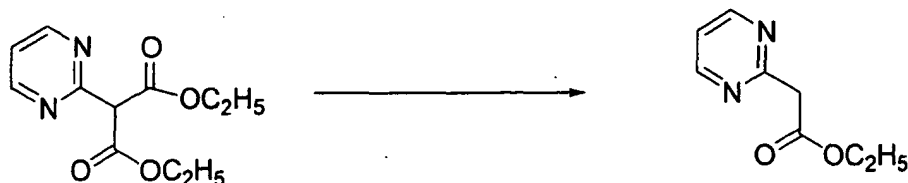
- 20 Se mezclaron 1,97 g de un compuesto de fórmula (24-I), 2,22 g de (3-cloro-2-piridil)acetato de etilo, 4,08 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 35 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción hielo y 6 ml de ácido clorhídrico 1,7 mol/L sucesivamente. Se recogió el sólido resultante por filtración. Se lavó el sólido con agua (cuatro veces), etanol frío (dos veces) y éter terc-butil metílico frío (una vez), sucesivamente, a continuación, se secó para obtener 1,48 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona.
- 25 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,13 (3H, s), 7,10 (2H, ancho), 7,14 (1H, dd, J = 8,0, 4,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 10

30



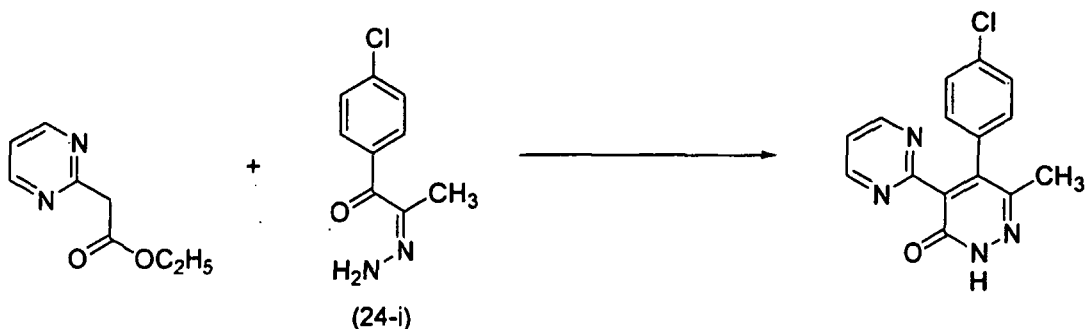
- 35 Se suspendieron 4,80 g de hidruro sódico (dispersión en aceite al 55%) en 50 ml de N,N-dimetilformamida. Se incorporó a esto 17,60 g de malonato de dietilo gota a gota, durante un período de aproximadamente 0,5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 0,5 horas a la misma temperatura, a continuación, se añadió a la mezcla 5,73 g de 2-cloropirimidina. Se agitó la mezcla durante 3 horas a 100°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometieron 18,84 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 5,09 g de (2-pirimidinil)malonato de dietilo.
- 40 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,29 (6H, t, J = 7,1 Hz), 4,29 (4H, q, J = 7,1 Hz), 5,11 (1H, s), 7,26 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,75 (1H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 11

5 Se mezclaron 4,76 g de (2-pirimidinil)malonato de dietilo y 20 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadió a la mezcla 1,40 g de cloruro sódico y 0,72 g de agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 minutos a la temperatura interna de 140-145°C y durante aproximadamente 20 minutos a la temperatura interior de 145-148°C.

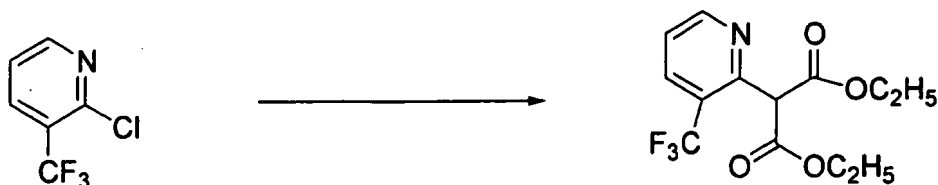
10 Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener 2,12 g de (2-pirimidinil)acetato de etilo.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,04 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,3 Hz); 7,21 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,72 (2H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 12

20 Se mezclaron 1,97 g de un compuesto de fórmula (24-I), 1,84 g de (2-pirimidinil)acetato de etilo, 4,08 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 35 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 6 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción hielo y 6 ml de ácido clorhídrico 1,71 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después, se concentró en su mayor parte a presión reducida. Se recogió el sólido resultante por filtración, y se secó el sólido a presión reducida para obtener 1,63 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2-pirimidinil)-2H-piridazin-3-ona.

30 ¹H-RMN (CDCl₃, DMSO-d₆, TMS) δ (ppm): 2,13 (3H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,66 (2H, d, J = 5,1 Hz), 12,00 (1H, ancho s).

Ejemplo de producción de referencia 13

35 Se suspendieron 8,73 g de hidruro sódico (dispersión en aceite al 55%) en 100 ml de 1,4-dioxano. Se introdujeron 32,03 g de malonato de dietilo gota a gota durante un período de aproximadamente 1 hora a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla posteriormente durante 0,5 horas a la misma temperatura, a continuación, se añadieron 8,26 g de cloruro de cobre (I) a la mezcla. A continuación, se vertió en la mezcla una solución preparada por disolución de 15,00 g de 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina en 50 ml de 1,4-dioxano a 80°C. Se agitó la mezcla durante 16 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió a la mezcla 15 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añadieron a la mezcla agua y acetato de etilo, y se filtró la mezcla a través de celite. Se separaron los líquidos del filtrado. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometieron

51,14 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 6,90 g de (3-trifluorometil-2-piridil)malonato de dietilo.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,27 (6H, t, J = 7,1 Hz), 4,27 (4H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,80 (1H, d, J = 4,9 Hz).

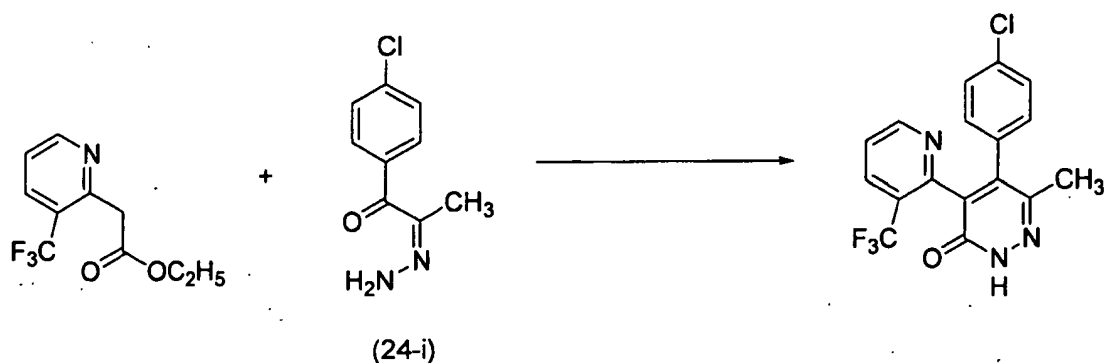
Ejemplo de producción de referencia 14



10 Se mezclaron 6,10 g de (3-trifluorometil-2-piridil)malonato de dietilo y 20 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadió a la mezcla 1,40 g de cloruro sódico y 0,72 g de agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 minutos a la temperatura interior de 132 a 145°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida, para obtener 4,64 g de (3-trifluorometil-2-piridil)acetato de etilo.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,06 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75 (1H, d, J = 4,9 Hz).

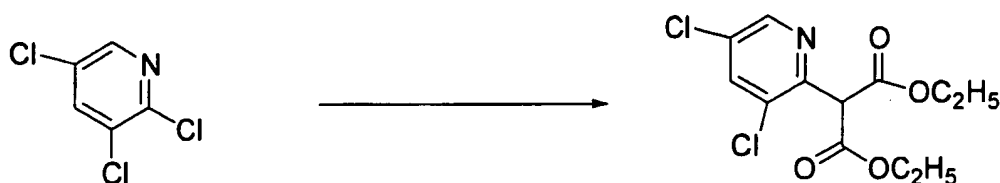
20 Ejemplo de producción de referencia 15



25 Se mezclaron 1,97 g de un compuesto de fórmula (24-i), 2,33 g de (3-trifluorometil-2-piridil)acetato de etilo, 3,40 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 35 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 5 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción hielo y 8,3 ml de ácido clorhídrico 1,2 mol/L, sucesivamente, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 2,93 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 0,92 g de 5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(3-trifluorometil-2-piridil)-2H-piridazin-3-ona.

¹H-RMN (CDCl₃ + DMSO-d₆ una gota, TMS) δ (ppm): 2,13 (3H, s), 7,06 (2H, ancho), 7,20 (2H, ancho d), 7,30-7,35 (1H), 7,87 (1H, d), 8,75 (1H, d).

35 Ejemplo de producción de referencia 16

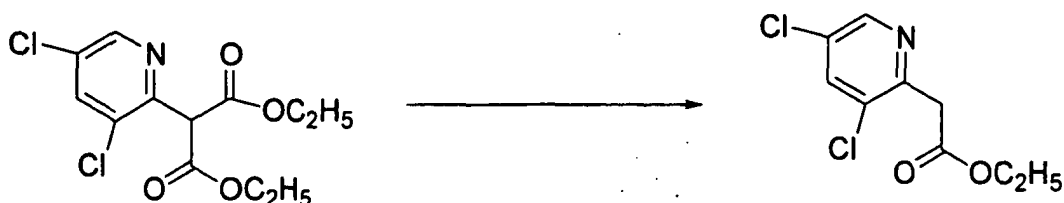


40 Se agitó una mezcla de 4,56 g de 2,3,5-tricloropiridina, 8,80 g de malonato de dietilo, 30 ml de sulfóxido de dimetilo y 17,9 g de carbonato de cesio durante 8 horas a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se

concentró a presión reducida. Se sometieron 7,45 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 7,08 g de (3,5-dicloro-2-piridil)malonato de dietilo.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,28 (6H, t, J = 7,1 Hz), 4,28 (4H, q, J = 7,1 Hz), 5,16 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,2 Hz).

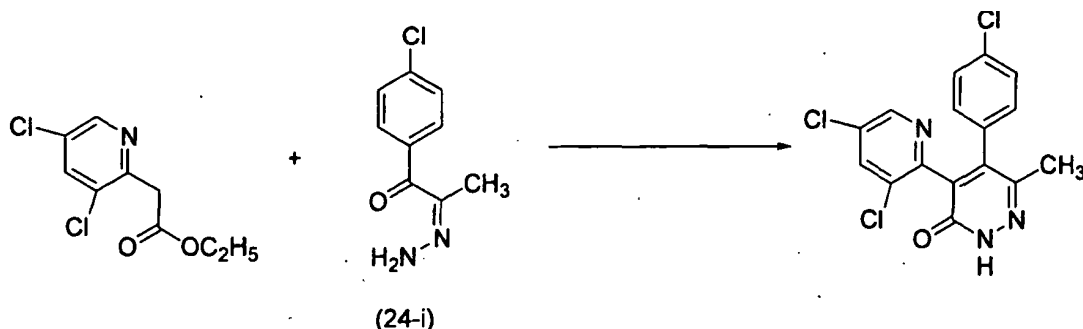
Ejemplo de producción de referencia 17



Se mezclaron 6,75 g de (3,5-dicloro-2-piridil)malonato de dietilo y 20 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron a la mezcla 1,57 g de cloruro sódico y 0,79 g de agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 40 minutos a una temperatura interior de 135-150°C. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida, para obtener 4,76 g de (3,5-dicloro-2-piridil)acetato de etilo.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,98 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz).

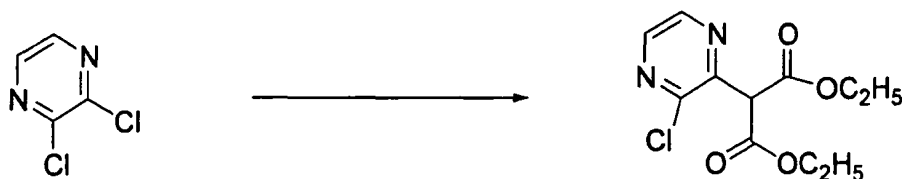
Ejemplo de producción de referencia 18



Se mezclaron 3,74 g de un compuesto de fórmula (24-i), 4,47 g de (3,5-dicloro-2-piridil)acetato de etilo, 6,46 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 50 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron a la mezcla de reacción hielo y 10 ml de ácido clorhídrico 1,71 moles/L sucesivamente. Se recogió el sólido generado por filtración. Se lavó el sólido con agua (cuatro veces), etanol, frío (dos veces) y éter terc-butil metílico frío (una vez), sucesivamente, a continuación, se secó para obtener 3,51 g de sólido. Se añadió a este sólido 50 ml de butanol y se agitó la mezcla durante 20 minutos en un baño de aceite a 120°C, a continuación, se enfrió. Se recogió el sólido generado por filtración, y se lavó con un disolvente mixto de éter terc-butil metílico y hexano, para obtener 2,71 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3,5-dicloro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona.

¹H-RMN (CDCl₃ + DMSO-d₆ una gota, TMS) δ (ppm): 2,12 (3H, s), 7,08 (2H, ancho), 7,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,18 (1H, ancho s).

Ejemplo de producción de referencia 19

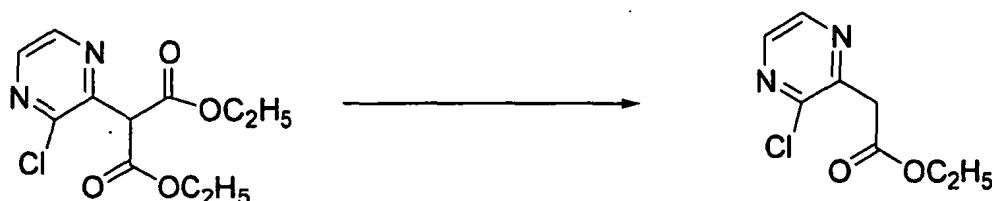


Se agitó una mezcla de 3,73 g de 2,3-dicloropiridazina, 8,80 g de malonato de dietilo, 30 ml de sulfóxido de dimetilo y 17,9 g de carbonato de cesio durante 8 horas a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó

la capa orgánica con salmuera saturada dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 3,67 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 2,69 g de (3-cloro-2-pirazinil)malonato de dietilo.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,27 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,30 (4H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,20 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de producción de referencia 20

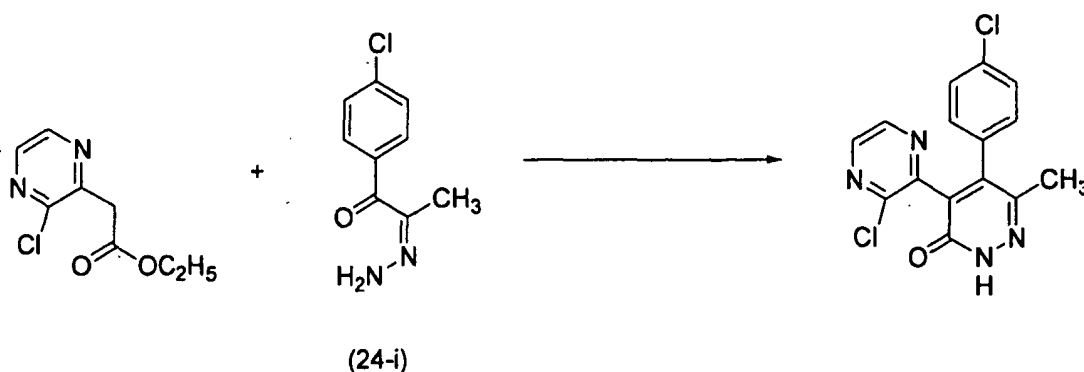


10 Se mezclaron 2,42 g de (3-cloro-2-pirazinil)malonato de dietilo y 15 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadió a la mezcla 0,62 g de cloruro sódico y 0,32 g de agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 35 minutos a una temperatura interna de 127 – 153 °C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener 1,53 g de (3-cloro-2-pirazinil)acetato de etilo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,09 (2H, s), 4,22 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

20

Ejemplo de producción de referencia 21

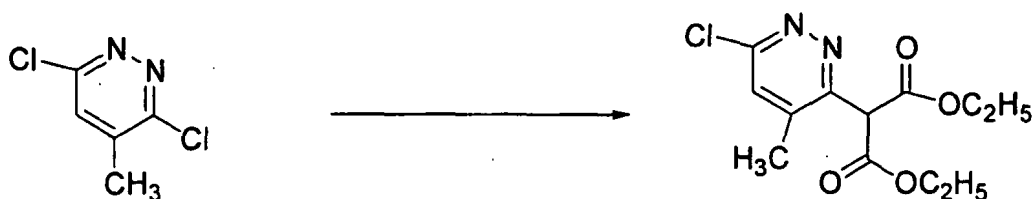


25 Se mezclaron 1,32 g de un compuesto de fórmula (24-i), 1,35 g de (3-cloro-2-pirazil)acetato de etilo, 2,29 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 20 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción hielo y 3,5 ml de ácido clorhídrico 1,71 mol/L sucesivamente. Se recogió el sólido generado por filtración. Se lavó el sólido con agua (cuatro veces), etanol frío (dos veces) y éter terc-butil metílico frío (una vez) sucesivamente, a continuación, se secó para obtener 1,8 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-cloro-2-pirazil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona.

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,15 (3H, s), 7,08 (2H, ancho d, $J = 8,2$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

35 Ejemplo de producción de referencia 22



Se agitó una mezcla de 4,29 g de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina, 8,80 g de malonato de dietilo, 25 ml de sulfóxido de dimetilo y 17,9 g de carbonato de cesio durante 4 horas a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se concentró a presión reducida. Se sometieron 7,08 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 1,95 g de (6-cloro-4-metil-3-piridazinil)malonato de dietilo.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,30 (6H, t, J = 7,2 Hz), 2,32 (3H, s), 4,28 (4H, q, J = 7,2 Hz), 5,17 (1H, s), 7,36 (1H, s).

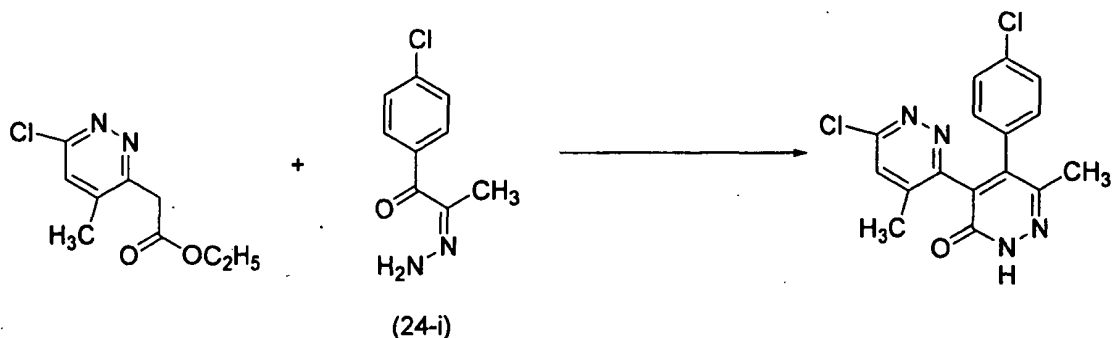
Ejemplo de producción de referencia 23



Se mezclaron 1,81 g de (6-cloro-4-metil-3-piridazinil)malonato de dietilo y 15 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron a la mezcla 0,45 g de cloruro sódico y 0,23 g de agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 40 minutos a la temperatura interna de 125-150°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 1,05 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 0,91 g de (6-cloro-4-metil-3-piridazinil)acetato de etilo.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,34 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,33 (1H, s).

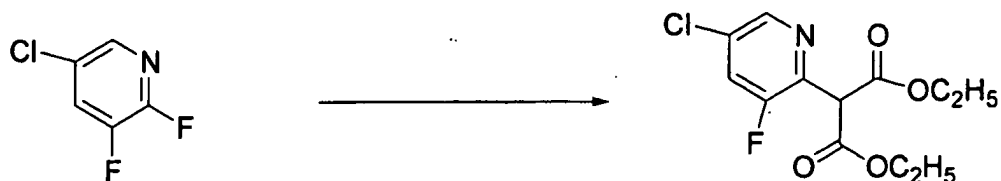
Ejemplo de producción de referencia 24



Se mezclaron 0,69 g de un compuesto de fórmula (24-i), 0,75 g de (6-cloro-4-metil-3-piridazinil)acetato de etilo, 1,19 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 10 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron hielo y 2,4 ml de ácido clorhídrico 1,2 mol/L y agua sucesivamente. Se añadió a la mezcla de reacción agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 1,06 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,37 g de 5-(4-clorofenil)-4-(6-cloro-4-metil-3-piridazinil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona.

¹H-RMN (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 6,75-6,9 (2H, ancho), 7,28 (1H, s), 7,2 -7,4 (2H, ancho), 11,63 (1H, ancho s).

Ejemplo de producción de referencia 25



5 Se agitó una mezcla de 3,85 g de 5-cloro-2,3-difluoropiridina, 8,80 g de malonato de dietilo, 25 ml de sulfóxido de dimetilo y 17,9 g de carbonato de cesio durante 4,5 horas a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió agua con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida, para obtener 5,83 g de (5-cloro-3-fluoro-2-piridil)malonato de dietilo.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,29 (6H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,28 (4H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,03 (1H, s), 7,49 (1H, dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

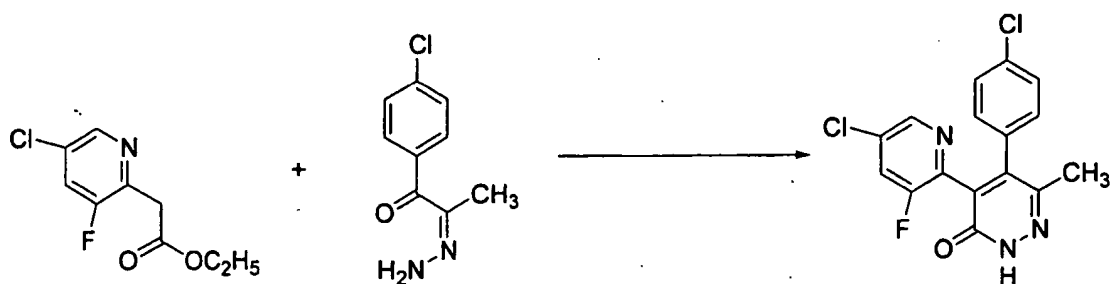
Ejemplo de producción de referencia 26



15 Se mezclaron 5,83 g de (5-cloro-3-fluoro-2-piridil)malonato de dietilo y 25 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron a la mezcla 1,29 g de cloruro sódico y 0,72 g de agua. Se agitó la mezcla a aproximadamente 40 minutos a una temperatura interior de 135°C – 142°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación se añadió a la mezcla de reacción agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 4,03 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 3,16 g de (5-cloro-3-fluoro-2-piridil)acetato de etilo.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,92 (2H, s), 4,21 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Ejemplo de producción de referencia 27

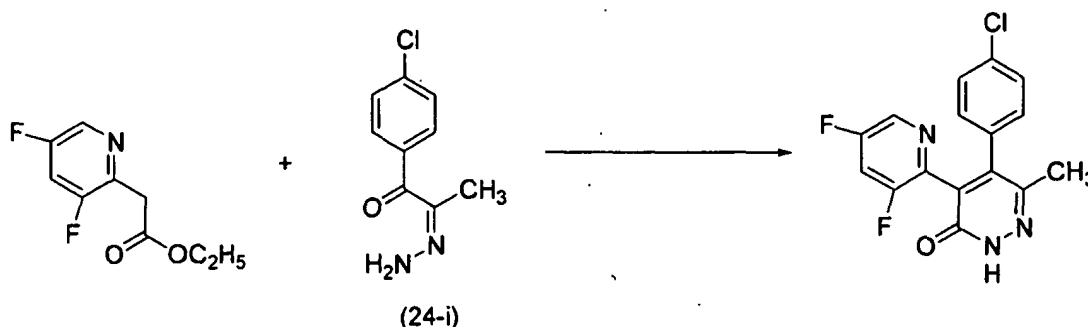


30 Se mezclaron 0,88 g del compuesto de fórmula (24-i), 1,24 g de (5-cloro-3-fluoro-2-piridil)acetato de etilo, 1,71 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 15 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento.

35 Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron a la mezcla de reacción hielo y 1,7 moles/L de ácido clorhídrico y agua sucesivamente, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 1,43 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 0,40 g de 5-(4-clorofenil)-4-(5-cloro-3-fluoro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,13 (3H, s), 6,95-7,15 (2H, ancho), 7,28 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 8,6$, 2,0 Hz), 8,33 (1H).

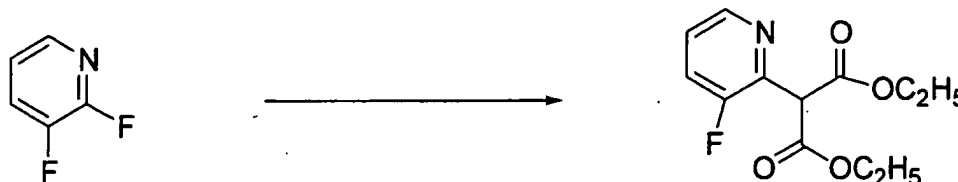
5 Ejemplo de producción de referencia 28



Se mezclaron 0,36 g de un compuesto de fórmula (24-i), 0,37 g de (3,5-difluoro-2-piridil)acetato de etilo, 0,63 g de etóxido sódico (solución en etanol al 20%) y 10 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron a la mezcla de reacción hielo y 1,0 ml de ácido clorhídrico 1,2 mol/L sucesivamente y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 0,54 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente hexano-acetato de etilo) para obtener 0,14 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3,5-difluoro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,13 (3H, s), 6,95-7,15 (2H, ancho), 7,10 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 10,94 (1H, ancho).

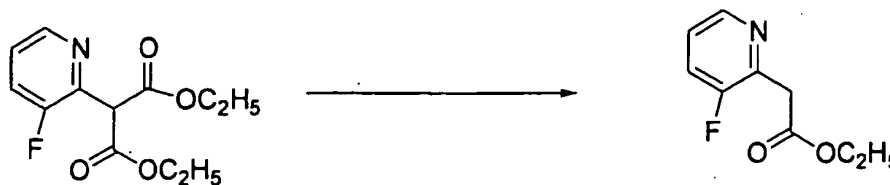
20 Ejemplo de producción de referencia 29



Se agitó una mezcla de 3,95 g de 2,3-difluoropiridina, 13,2 g de malonato de dietilo, 38 ml de sulfóxido de dimetilo y 26,85 g de carbonato de cesio durante 3 horas a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a esto agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 12,18 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 6,38 g de (3-fluoro-2-piridil)malonato de dietilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,28 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,28 (4H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,08 (1H, s), 7,30 (1H, m), 8,41 (1H), 8,41 (1H).

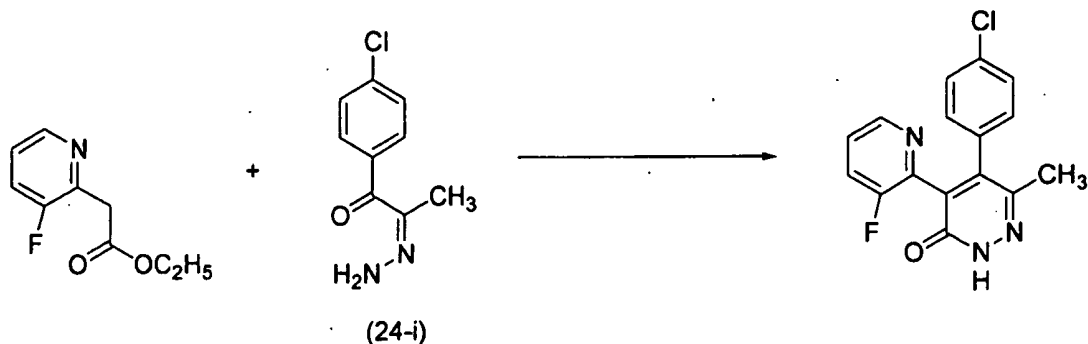
Ejemplo de producción de referencia 30



Se mezclaron 5,10 g de (3-fluoro-2-piridil)malonato de dietilo y 25 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron a la mezcla 1,29 g de cloruro sódico y 0,72 g de agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 40 minutos a la temperatura interior de $145-152^\circ\text{C}$. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadió a la mezcla de reacción agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida, para obtener 2,99 g de d(3-fluoro-2-piridil)-acetato de etilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,92 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,23 (1H, m), 7,39 (1H, m), 8,38 (1H, m).

5 Ejemplo de producción de referencia 31



Se mezclaron 1,97 g del compuesto de fórmula 24-i), 1,83 g de (3-fluoro-2-piridil)acetato de etilo, 4,08 g de etóxido sódico (solución etanol al 20%) y 25 ml de etanol. Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo con calentamiento. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a continuación, se añadieron a la mezcla de reacción hielo y 8 ml de ácido clorhídrico 1,2 mol/L sucesivamente, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación, se concentró a presión reducida. Se sometieron 2,62 g del residuo resultante a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 1,32 g de 5-(4-clorofenil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,13 (3H, s), 6,95 –7,15 (2H, ancho), 7,15-7,35 (4H), 8,34 (1H, m), 1,0,91 (1H, ancho s).

A continuación, se muestran ejemplos de formulación. En este caso, las partes son en peso.

20 Ejemplo de formulación 1

Se pulverizan 50 partes de cada uno de los compuesto (1) a (16) de la presente invención, 3 partes de ligninsulfonato cálcico, 2 partes de laurilsulfato de magnesio y 45 partes de sílice hidratada sintética y se mezclan a fondo para obtener polvos humectables.

25

Ejemplo de formulación 2

Se mezclan 20 partes de cada uno de los compuestos (1) a (16) de la presente invención y 1,5 partes de trioleato de sorbitano con 28,5 partes de solución acuosa con un contenido de 2 partes de polialcohol vinílico y finamente pulverizado en húmedo, a continuación, se incorporan 40 partes de solución acuosa con un contenido de 0,05 partes de goma de xantana y 0,1 partes de silicato de magnesio de aluminio y posteriormente 10 partes de propilen glicol y se mezcla al mismo tiempo que se agita para obtener formulaciones fluibles.

30

Ejemplo de formulación 3

Se mezclan 2 partes de cada uno de los compuestos (1) a (16) de la presente invención, 88 partes de arcilla de caolín y 10 partes de talco y, a fondo, para obtener un polvo.

35

Ejemplo de formulación 4

Se mezclan 5 partes de cada uno de los compuestos (1) a (16) de la presente invención, 14 partes de éter polioxietilen estiril fenílico, 6 partes de dodecibencenosulfonato cálcico y 75 partes de xileno, a fondo, para obtener concentrados emulsionables.

40

Ejemplo de formulación 5

Se mezclaron a fondo 2 partes de cada uno de los compuestos (1) a (16) de la presente invención, 1 parte de sílice hidratada sintética, 2 partes de ligninsulfonato cálcico, 30 partes de bentonita y 65 partes de arcilla de caolín pulverizada, a continuación, se añadió agua y se amasó a fondo y se granuló y se secó para obtener un granulado.

45

Ejemplo de formulación 6

Se mezclan 10 partes de cada uno de los compuestos (1) a (16) de la presente invención, 35 partes de carbono blanco con un contenido de 50 % en peso de sal de amonio de sulfato de éter polioxietilen alquílico y 55 partes de agua, y se pulveriza en húmedo finamente para obtener formulaciones.

50

A continuación, se demostrará a través de un ensayo la efectividad del compuesto de la presente invención sobre el control de enfermedades de plantas.

Ejemplo de ensayo 1

5 Se rellenó un tiesto de plástico con arcilla arenosa; se sembró rábano japonés (cultivar: WASE 40 días) y se dejó crecer en un invernadero durante 5 días. Se diluyeron las formulaciones de los compuestos (1) a (3), (5), (6), (9) a (12) y (14) a (16) de la presente invención obtenidas con arreglo al ejemplo de formulación 6 con agua para dar una concentración de 500 ppm. Se pulverizaron los líquidos resultantes diluidos sobre el tallo y las hojas para que se adhirieran suficientemente a la superficie de la hoja del rábano descrito. Después del pulverizado, se secó al aire la planta y se inocularon esporas de *Alternaria brassicicola*. A continuación, se dejó el rábano durante toda la noche a 23°C en condiciones y húmedas, posteriormente, se dejó en reposo durante 3 días en un invernadero. A continuación, se comprobó el efecto de control. Como resultado, se trataron las áreas lesionadas en el rábano tratado con los compuestos (1) a (3), (5), (6), (9) a (12) y (14) a (16) de la presente invención eran un 30% o menos en relación con el área de lesión en los distritos sin tratar.

Ejemplo de ensayo 2

15 Se llenó un tiesto de plástico con arcilla arenosa, se sembró un pepino (cultivar: SAGAMI HANJIRO) y se dejó crecer en un invernadero durante 10 días. Se diluyeron las formulaciones de los compuestos (1) a (3) y (5) a (16) de la presente invención obtenidas con arreglo al ejemplo de formulación 6 con agua para dar una concentración de 500 ppm. Se pulverizaron los líquidos diluidos resultantes sobre el tallo y las hojas para que se adhirieran suficientemente a la hoja del pepino descrito. Después de pulverizar se secó al aire la planta, y se colocó en la superficie un medio PDA que contenía esporas de *Botrytis cinerea* en la superficie de la hoja seminal del pepino. A continuación, se dejó el pepino durante 5 días a 12°C en condiciones de humedad, a continuación, se observó a simple vista el área de lesión. Como resultado, las áreas de lesión en el pepino tratado con los compuestos (1) a (3) y (5) a (16) de la presente invención fueron 50% o menos con respecto al área de lesión en los distritos sin tratar.

Ejemplo de ensayo 3

25 Se rellenó un tiesto de plástico con arcilla arenosa, se sembró arroz (cultivar: NIHONBARE) y se dejó crecer en un invernadero durante 20 días: se diluyeron las formulaciones de los compuestos (1) a (3) y (5) a (16) de la presente invención obtenidas con arreglo al ejemplo de formulación 6 con agua para dar una concentración de 200 ppm. Se pulverizaron los líquidos diluidos resultantes sobre el tallo y las hojas de manera que se adhirieran suficientemente a la superficie de la hoja del arrozal antes descrito. Después del pulverizado se secó la planta al aire. Se colocaron micelios cultivados con salvado de *Rhizoctonia solani* en torno al fondo del material de arrozal y se dejaron durante 6 días a 28°C en condiciones de humedad. A continuación, se comprobó el efecto de control. Como resultado, se observó que las áreas de lesión del arrozal tratado con los compuestos (1) a (3) y (5) a (16) de la presente invención fueron 50% o menos en relación con el área de lesión de los distritos sin tratar.

Ejemplo de ensayo 4

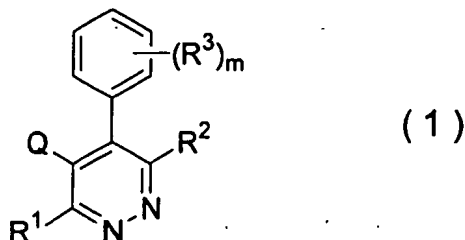
35 Se llenó un tiesto de plástico con arcilla arenosa, se sembró un pepino (cultivar: SAGAMI HANJIRO) y se dejó crecer en un invernadero durante 12 días. Se diluyeron las formulaciones de los compuestos (1) a (3), (5) a (7), (9) a (12) y (14) a (16) de la presente invención obtenidas con arreglo al ejemplo de formulación 6 con agua para dar una concentración de 200 ppm. Se pulverizaron los líquidos resultantes diluidos sobre el tallo y las hojas de modo que se adhirieran suficientemente a la superficie de la hoja del pepino descrito. Después del pulverizado, se secó al aire la planta y se inocularon esporas de *Sphaerotheca fuliginea*. A continuación, se dejó el pepino durante 12 días a 23°C, a continuación, se comprobó el efecto de control. Como resultado, se trataron las áreas de lesión en el pepino tratado con los compuestos (1) a (3), (5) a (7), (9) a (12) y (14) a (18) de la presente invención eran 10% o menos con respecto al área de lesión en los distritos sin tratar.

APLICACIÓN INDUSTRIAL

A través del uso de la presente invención, se pueden controlar enfermedades de las plantas.

REIVINDICACIONES

1. [1] Un compuesto de piridazina representado por la fórmula (1):



5

en la que

R¹ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alcoxi de C1-C4.

R² representa un grupo alquilo de C1-C4;

10 R³ representa un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C4, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, o un grupo alquilitio de C1-C4, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno;

15 m representa un entero de 0 a 5, y cuando m es un entero de 2 ó más, los R³ son iguales entre sí o diferentes;

Q representa un grupo heterocíclico aromático de 6 eslabones que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente de anillo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno).

20

2. El compuesto de piridazina según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (1), Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, y un grupo pirazinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno.

25

3. El compuesto de piridazina según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (1), Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo y un grupo 2-pirazinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno, grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno.

30

4. El compuesto piridazina según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (1) Q es un grupo heterocíclico aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo y un grupo 4-pirimidinilo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 opcionalmente sustituidos por al menos un átomo de halógeno.

35

40

5. El compuesto piridazina según la reivindicación 1 en el que en la fórmula (1), Q es un grupo 2-piridilo, y el grupo piridilo está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno.

45

6. El compuesto de piridazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que en la fórmula (1), m es 1 ó 2.

7. El compuesto de piridazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que en la fórmula (1) R¹ un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un grupo metilo y R² es un grupo metilo.

50

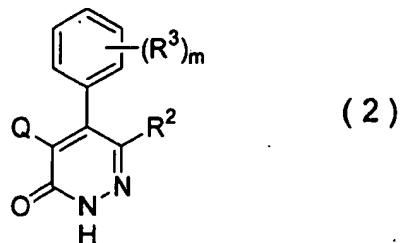
8. Un agente para controlar enfermedades de las plantas que comprende el compuesto piridazina tal como se ha descrito en alguna de las reivindicaciones 1 a 7 como ingrediente activo.

9. Un método para controlar enfermedades de las plantas que comprende una etapa de aplicación de una cantidad efectiva del compuesto piridazina tal como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en las plantas o en los suelos en los que crece la planta.

55

10. Uso del compuesto de piridazina tal como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para controlar enfermedades de las plantas.

5 11. Un compuesto representado por la fórmula (2):



(en la que,

10 R^2 representa un grupo alquilo de C1-C4;
 R^3 representa un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C4 sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C1-C4 sustituido opcionalmente con al menos un átomo de halógeno o un grupo alquiltio de C1-C4 sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno;

15 m representa un entero de 0 a 5, y cuando m es un entero de 2 ó más, los R^3 son iguales entre sí o diferentes;
 Q representa un grupo heterocíclico aromático de 6 eslabones que tiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, y el grupo heterocíclico aromático está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, grupos alquilo de C1-C4, sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno y grupos alcoxi de C1-C4 sustituidos opcionalmente con al menos un átomo de halógeno).

20 12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que Q es tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5.

25 13. Una composición fungicida que comprende un compuesto de piridazina con arreglo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo.