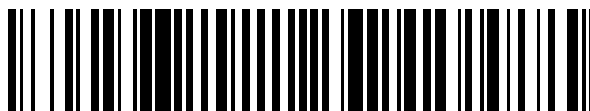


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 303**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2006 E 06783072 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 1930331**

54 Título: **Método para producir un compuesto de imidazo(1,2-b)piridazina**

30 Prioridad:

30.08.2005 JP 2005248845

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.04.2013

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)**

**27-1, SHINKAWA 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**KOMOTO, ICHIRO;
SASAKI, KAZUAKI y
GOTOU, TOMOHIKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 402 303 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

Método para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina

5 **Campo técnico**

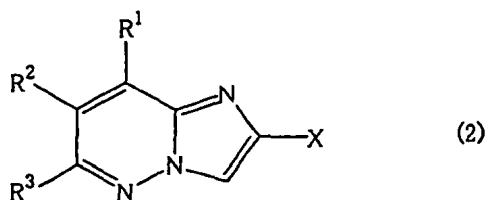
La presente invención se relaciona con un procedimiento para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina.

10 **Técnica anterior**

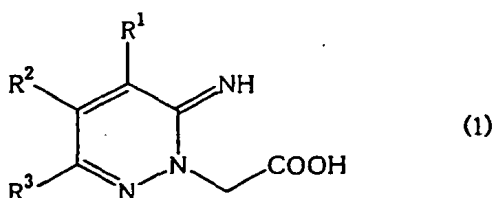
Un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina es útil como intermediario de productos farmacéuticos y pesticidas. Por ejemplo, la 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina es un importante compuesto como intermediario de herbicidas de sulfonilurea (v.g., patente EE.UU. N° 5.017.212 y patente EE.UU. N° 4.994.571). Como procedimientos para producir 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina, se conoce un procedimiento consistente en hacer reaccionar ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazino-2-acético con oxiclورو de fósforo (v.g., patente JP N° 2.863.857).

15 **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina representado por la fórmula (2):



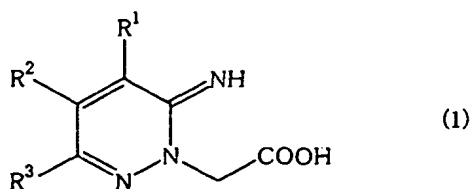
25 donde R¹, R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno, un grupo alquenoilo que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y x representa un átomo de halógeno, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de 2,3-dihidropiridazina representado por la fórmula (1):



30 donde R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, con un oxihaluro de fósforo en presencia de una base orgánica, que está en una cantidad de 0,5 moles o más en relación a 1 mol del compuesto de 2,3-dihidropiridazina representado por la fórmula (1) y 1 mol o menos en relación a 1 mol del oxihaluro de fósforo.

35 **Mejor modo de realización de la presente invención**

En la fórmula de un compuesto de 2,3-dihidropiridazina representado por la fórmula (1):



(al que a partir de aquí se hará simplemente referencia como el compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1)), R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno, un grupo alqueno que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno.

5 Como ejemplos del átomo de halógeno, se incluyen un átomo de flúor, de cloro y de bromo.

10 Como ejemplos del grupo alquilo que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno, se incluyen un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal, de cadena ramificada o cíclico no sustituido, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y aquéllos en los que al menos un átomo de hidrógeno de los grupos alquilo no sustituidos antes mencionados está sustituido con el átomo de halógeno antes mencionado, tales como un grupo fluorometilo, clorometilo, bromometilo, trifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1-cloropropilo, 1-bromopropilo y 1,1,1-trifluoropropilo.

15 Como ejemplos del grupo alqueno que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno, se incluyen un grupo alqueno C_2 - C_6 lineal, de cadena ramificada o cíclico no sustituido, tal como un grupo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,2-propadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo y 1-ciclohexenilo, y aquéllos en los que al menos un átomo de hidrógeno de los grupos alqueno no sustituidos antes mencionados está sustituido con el átomo de halógeno antes mencionado, tales como un grupo 2-cloro-1-propenilo, 2,2-dicloroetenilo, 2-cloro-2-fluoroetenilo y 3-bromo-1-metil-1-propenilo.

20 Como ejemplos del grupo alcoxi que puede estar sustituido con el átomo o átomos de halógeno, se incluyen un grupo alcoxi C_1 - C_6 lineal o de cadena ramificada o cíclico no sustituido, tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi, y aquéllos en los que al menos un átomo de hidrógeno de los grupos alcoxi no sustituidos antes mencionados está sustituido con el átomo de halógeno antes mencionado, tales como un grupo fluorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, trifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, 1-cloropropoxi, 1-bromopropoxi y 1,1,1-trifluoropropoxi.

30 Como ejemplos del compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1), se incluyen ácido 3-imino-2,3-dihidropiridazin-2-acético, ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético, ácido 3-imino-6-metil-2,3-dihidropiridazin-2-acético, ácido 3-imino-6-metoxi-2,3-dihidropiridazin-2-acético, ácido 3-imino-6-etoxi-2,3-dihidropiridazin-2-acético, ácido 3-imino-6-trifluorometil-2,3-dihidropiridazin-2-acético, ácido 3-imino-4-metil-2,3-dihidropiridazin-2-acético y ácido 3-imino-4,6-dimetil-2,3-dihidropiridazin-2-acético.

35 Como compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1), se puede usar uno comercializado y se puede usar uno producido por el método descrito en la patente JP N° 2.863.857 o similar.

40 Como ejemplos del oxihaluro de fósforo, se incluyen oxicloruro de fósforo y oxibromuro de fósforo. Como oxihaluro de fósforo, normalmente se utiliza uno comercializado. La cantidad del mismo que se ha de utilizar puede ser de 1 mol o más en relación a 1 mol del compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1). No existe ningún límite superior específico, y es preferiblemente de 1 a 10 moles y más preferiblemente de 1,5 a 6 moles en relación a 1 mol del compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1).

45 Como ejemplos de la base orgánica, se incluyen una amina terciaria, tal como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina y N,N-dimetilanilina, y un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, tal como 2-metil-5-etilpiridina y piridina. La amina orgánica puede estar en forma libre o en forma de sal de ácido hidrohalogénico, tal como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. Como base orgánica, se utiliza normalmente una comercializada. Cuando se usa la sal de ácido hidrohalogénico de la base orgánica, se puede usar una comercializada y se puede usar una preparada a partir de la base orgánica y del haluro de hidrógeno. Cuando se usa la sal de ácido hidrohalogénico de la base orgánica, se prefiere que el átomo de halógeno del ácido hidrohalogénico sea el mismo que el átomo de halógeno del oxihaluro de fósforo.

55 La cantidad de la base orgánica es de 0,5 moles o más en relación a 1 mol de compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1) y de 1 mol o menos en relación a 1 mol del oxihaluro de fósforo.

60 La reacción del compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1) y del oxihaluro de fósforo puede ser conducida en ausencia de solvente y en presencia de un solvente inerte. Como ejemplos del solvente inerte, se incluyen un solvente hidrocarbonado aromático, tal como tolueno, xileno y mesitileno; un solvente hidrocarbonado alifático, tal como decano; un solvente hidrocarbonado aromático halogenado, tal como monoclorobenceno; y un solvente hidrocarbonado alifático halogenado, tal como tetracloroetano. La cantidad del mismo que se ha de utilizar no está particularmente limitada.

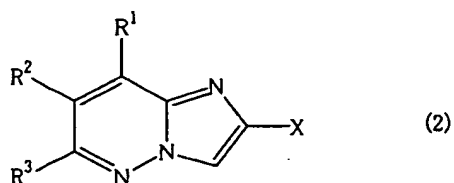
La temperatura de reacción es normalmente de 60 a 180°C y preferiblemente de 80 a 130°C.

La reacción del compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1) y del oxihaluro de fósforo es normalmente llevada a cabo mezclando el compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1), el oxihaluro de fósforo y la base orgánica, seguido de ajuste a la temperatura predeterminada. El orden de mezcla no está particularmente limitado, y son preferibles un método consistente en mezclar el compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1) con el oxihaluro de fósforo, seguido de mezcla de la mezcla obtenida con la base orgánica, y un método consistente en mezclar el compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1) con la base orgánica, seguido de mezcla de la mezcla obtenida con el oxihaluro de fósforo. Desde el punto de vista de la inhibición de la reacción colateral, se mezclan preferiblemente el compuesto de 2,3-dihidropiridazina (1), el oxihaluro de fósforo y la base orgánica a menos de 60°C y más preferiblemente a una temperatura de 0 a 40°C.

La presente reacción puede ser llevada a cabo bajo condiciones presurizadas, y normalmente es llevada a cabo bajo condiciones de presión ordinaria.

El tiempo de reacción difiere dependiendo de las condiciones, tales como el solvente que se ha de utilizar y la temperatura de reacción, y es normalmente de 1 a 24 horas. Se puede confirmar el progreso de la reacción mediante un medio analítico convencional, tal como cromatografía gaseosa, cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía en capa fina, RMN e IR.

Tras completarse la reacción, por ejemplo, se puede obtener una capa orgánica que contenga un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina representado por la fórmula (2):



(al que de aquí en adelante se hará simplemente referencia como el compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina (2)) mezclando la mezcla de reacción con agua o una solución alcalina acuosa, seguido de extracción, si es necesario, añadiendo un solvente orgánico insoluble en agua. Se puede aislar el compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina (2) concentrando la capa orgánica obtenida. Se puede purificar además el compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina (2) aislado, por ejemplo, por un medio tal como recristalización y cromatografía en columna. Como ejemplos del solvente orgánico insoluble en agua, se incluyen un solvente hidrocarbonado aromático, tal como tolueno, xileno y mesitileno; un solvente hidrocarbonado alifático, tal como decano; un solvente hidrocarbonado aromático halogenado, tal como monoclorobenceno; un solvente hidrocarbonado alifático halogenado, tal como tetracloroetano; un solvente éster, tal como acetato de etilo; un solvente éter, tal como éter dietílico y metil terc-butyl éter; y un solvente cetona, tal como metiletilcetona y metilisobutilcetona. La cantidad del mismo que se ha de utilizar no está particularmente limitada.

Como ejemplos del compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina (2) así obtenido, se incluyen 2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina, 6-metil-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 6-metoxi-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 6-etoxi-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 6-trifluorometil-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 4-metil-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina y 4,6-dimetil-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina.

Ejemplos

Se dará a continuación una mayor ilustración en detalle de la presente invención mediante Ejemplos, pero la presente invención no se encuentra limitada por estos Ejemplos. Se realizó el análisis utilizando el método de patrones internos de cromatografía líquida de alto rendimiento.

Ejemplo 1

Se mezclaron 41,5 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 96,5% en peso) con 260 g de xileno mixto. Se añadieron a la mezcla obtenida 98,1 g de oxicluro de fósforo a una temperatura interna de 20 a 25°C a lo largo de 1 hora. Se añadieron a la mezcla obtenida 32,4 g de trietilamina a una temperatura interna de 10 a 40°C a lo largo de 2 horas, seguido de calentamiento hasta una temperatura interna de 120°C a lo largo de 3 horas. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 12 horas, se enfrió la mezcla hasta una temperatura interna de 80°C. Se añadió gota a gota la mezcla de reacción obtenida a lo largo de 1 hora a 184,8 g de agua ajustada a una temperatura interna de 85°C. A esto se le añadieron 120 g de xileno mixto y se añadió una solución acuosa al 48% en peso de hidróxido de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa a 4,5. Se obtuvo una capa orgánica por un procedimiento de separación y se lavó la capa orgánica con 83 g de una solución acuosa al 1% en

peso de hidróxido de sodio y luego con 83 g de agua. Se concentró la capa orgánica tras el lavado para obtener 39,6 g de 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina (contenido: 97,0% en peso). El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 96%.

5 **Ejemplo 2**

Se mezclaron 1,88 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 99,5% en peso) con 3,64 g de 2-metil-5-etilpiridina. Se añadieron a la mezcla obtenida 9,22 g de oxiclورو de fósforo gota a gota a lo largo de 3 minutos a una temperatura interna de 20 a 40°C, seguido de calentamiento hasta una temperatura interna de 120°C a lo largo de 20 minutos. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 6 horas, se enfrió la mezcla para obtener una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 95%.

15 **Ejemplo 3**

Del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 2, se obtuvo una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina, excepto por utilizar 4,70 g de sal clorhidrato de dimetilanilina en lugar de 3,64 g de 2-metil-5-etilpiridina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 90%.

20 **Ejemplo 4**

Se mezclaron 1,88 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 99,5% en peso) con 7,52 g de monoclorobenceno y 0,79 g de piridina. Se añadieron a la mezcla obtenida 3,84 g de oxiclورو de fósforo gota a gota a lo largo de 3 minutos a una temperatura interna de 20 a 40°C, seguido de calentamiento hasta una temperatura interna de 120°C a lo largo de 20 minutos. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 6 horas, se enfrió la mezcla para obtener una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 99%.

30 **Ejemplo 5**

A la mezcla preparada mezclando 10,0 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 98% en peso) con 62,7 g de xileno, se le añadieron 24,0 g de oxiclورو de fósforo gota a gota a una temperatura interna de 10 a 30°C, seguido de adición gota a gota de 15,8 g de trietilamina a una temperatura interna de 10 a 50°C. Se calentó la mezcla obtenida hasta 120°C. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 21 horas, se enfrió la mezcla, para obtener una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 61%.

35 **Ejemplo 6**

A la mezcla preparada mezclando 10,0 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 98% en peso) con 62,7 g de xileno, se le añadieron gota a gota 12,0 g de oxiclورو de fósforo a una temperatura interna de 10 a 30°C, seguido de adición gota a gota de 2,64 g de trietilamina a una temperatura interna de 10 a 50°C. Se calentó la mezcla obtenida hasta 120°C. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 24 horas, se enfrió la mezcla, para obtener una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 62%.

40 **Ejemplo 7**

A la mezcla preparada mezclando 10,0 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 98% en peso) con 62,7 g de xileno, se le añadieron 24,0 g de oxiclورو de fósforo gota a gota a una temperatura interna de 10 a 30°C, seguido de adición gota a gota de 10,13 g de diisopropiletilamina a una temperatura interna de 10 a 50°C. Se calentó la mezcla obtenida hasta 120°C. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 15 horas, se enfrió la mezcla, para obtener una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 73%.

50 **Ejemplo comparativo 1**

Se añadieron a 1,88 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 99,5% en peso) 9,22 g de oxiclورو de fósforo gota a gota a lo largo de 3 minutos a una temperatura interna de 20 a 40°C. Se calentó la mezcla obtenida hasta una temperatura interna de 120°C a lo largo de 30 minutos. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 6 horas, se enfrió la mezcla, para obtener una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 22%.

Ejemplo comparativo 2

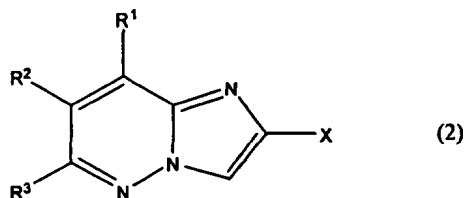
5 Se mezclaron 1,88 g de ácido 3-imino-6-cloro-2,3-dihidropiridazin-2-acético (contenido: 99,5% en peso) con 7,29 g de 2-metil-5-etilpiridina. Se añadieron gota a gota a la mezcla obtenida 4,61 g de oxiclورو de fósforo manteniendo una temperatura interna de 40°C o inferior, seguido de calentamiento hasta una temperatura interna de 120°C. Después de reaccionar a la misma temperatura durante 6 horas, se enfrió la mezcla, para obtener una mezcla de reacción que contenía 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina. El rendimiento en 2,6-dicloro[1,2-b]piridazina fue del 0,4%.

Aplicabilidad industrial

10 Según la presente invención, se puede producir eficientemente un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina útil como intermediario de productos farmacéuticos y de pesticidas.

REIVINDICACIONES

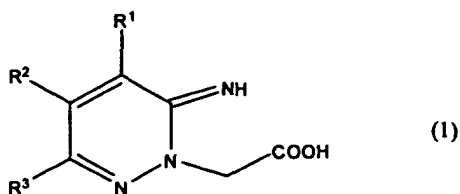
1. Un procedimiento para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina representado por la fórmula (2):



5

donde R¹, R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno, un grupo alquenilo que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y X representa un átomo de halógeno, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de 2,3-dihidropiridazina representado por la fórmula (1):

10



15 donde R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, con un oxihaluro de fósforo en presencia de una base orgánica, que está en una cantidad de 0,5 moles o más en relación a 1 mol del compuesto de 2,3-dihidropiridazina y de 1 mol o menos en relación a 1 mol del oxihaluro de fósforo.

20 2. El procedimiento para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina según la reivindicación 1, donde la temperatura de reacción es de 60 a 180°C.

3. El procedimiento para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina según la reivindicación 1, donde la temperatura de reacción es de 80 a 130°C.

25 4. El procedimiento para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina según la reivindicación 2, donde se mezcla el compuesto de 2,3-dihidropiridazina con el oxihaluro de fósforo y la base orgánica a menos de 60°C y se lleva a cabo luego la reacción a una temperatura de 60 a 180°C.

30 5. El procedimiento para producir un compuesto de imidazo[1,2-b]piridazina según la reivindicación 3, donde se mezcla el compuesto de 2,3-dihidropiridazina con el oxihaluro de fósforo y la base orgánica a menos de 60°C y se lleva a cabo luego la reacción a una temperatura de 80 a 130°C.