

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 662**

51 Int. Cl.:

C07D 237/14 (2006.01)

B01J 27/135 (2006.01)

C07C 51/353 (2006.01)

C07C 59/90 (2006.01)

C07D 307/60 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2014 PCT/JP2014/054251**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14129612**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014 E 14753644 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2958899**

54 Título: **Proceso para producir un compuesto de piridazinona y producción de compuestos intermedios del mismo**

30 Prioridad:

21.02.2013 JP 2013031766

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

05.01.2018

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAE, YASUYUKI;
MANABE, AKIO y
MIYAMOTO, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 648 662 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

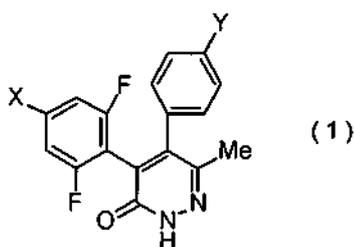
Proceso para producir un compuesto de piridazinona y producción de compuestos intermedios del mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un proceso para producir un compuesto de piridazinona y a un compuesto intermedio de producción del mismo.

10 Antecedentes en la técnica

El documento de Patente WO 2005/121104 desvela que los compuestos representados por la fórmula (I) y similares;



15 en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo; son útiles para la producción de compuestos intermedios para fungicidas, y existe el deseo de un método de producción útil de los mismos.

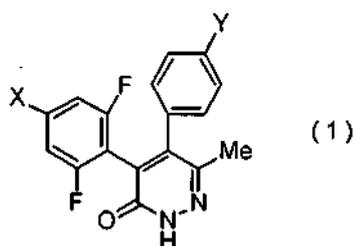
20 Divulgación de la invención

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar un proceso útil para producir un compuesto representado por la fórmula (1) y sus compuestos intermedios de producción.

25 El presente inventor ha investigado para descubrir un proceso útil para producir un compuesto representado por la fórmula (1) y como resultado ha descubierto un proceso útil para producir un compuesto representado por la fórmula (1), lo que conduce a la presente invención.

30 Es decir, la presente invención es como se describe a continuación.

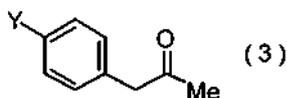
[1] Un proceso para producir un compuesto de fórmula (1);



35 en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, que comprende una etapa 1 de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) y un compuesto de fórmula (3) en presencia de un ácido de Lewis para obtener un aducto;

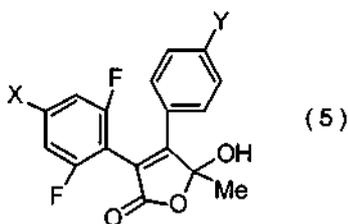


en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 y X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,



5 en la que Y tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente;
y una etapa 2 de hacer reaccionar el aducto obtenido en la etapa 1 e hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (1).

10 [2] El proceso de acuerdo con [1], en el que el aducto es un compuesto de fórmula (5);



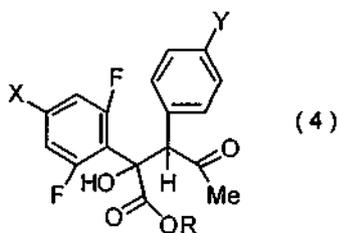
en la que X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 [3] El proceso de acuerdo con [1] o [2], en el que la reacción del compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (3) se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar.

[4] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en el que el ácido de Lewis es un compuesto de titanio o un compuesto de boro.

[5] El proceso de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en el que las reacciones tanto en la etapa 1 como en la etapa 2 se llevan a cabo en presencia de un disolvente de hidrocarburo aromático.

20 [6] Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (1), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4) e hidrazina;



25 en la que X, Y y R tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

[7] El proceso de acuerdo con [6], en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente de hidrocarburo aromático.

[8] Un proceso de acuerdo con [1] para producir un compuesto de fórmula (6);



30 en la que X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente;
que comprende una etapa 1 de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) y un compuesto de fórmula (3) en presencia de un ácido de Lewis para obtener un aducto,
35 una etapa 2 de hacer reaccionar el aducto obtenido en la etapa 1 e hidrazina para obtener un compuesto de

fórmula (1), y

una etapa 3 de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1) obtenido en la etapa 2 y un agente de cloración.

[9] Un proceso para producir un compuesto de fórmula (6), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4) e hidrazina para obtener un compuesto de fórmula (1), y hacer reaccionar el compuesto fórmula (1) y un agente de cloración.

[10] Un proceso para producir un compuesto de fórmula (6), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) e hidrazina para obtener un compuesto de fórmula (1), y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1) y un agente de cloración.

Un proceso de acuerdo con [11] a [1] para producir un compuesto de fórmula (4), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) y un compuesto de fórmula (3) en presencia de un ácido de Lewis en el intervalo de 20 a 80 °C.

[12] El proceso de acuerdo con [11], en el que el ácido de Lewis es un compuesto de titanio o un compuesto de boro.

[13] El proceso de acuerdo con [11] o [12], en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente de hidrocarburo aromático.

[14] Un compuesto de fórmula (4).

De acuerdo con la presente invención, se puede producir un compuesto de fórmula (1) de forma eficaz y barata a escala industrial.

Modos para llevar a cabo la invención

A continuación se explicará con detalle la presente invención.

Un "grupo alquilo C1-C4" representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y algunos ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo y un grupo terc-butilo.

Algunos ejemplos del "ácido de Lewis" incluyen un compuesto de titanio tal como tetracloruro de titanio (TiCl₄), ortotitanato de tetraetilo {Ti(OEt)₄} y ortotitanato de tetraisobutilo {Ti(O-iPr)₄}; un compuesto de aluminio tal como cloruro de aluminio (AlCl₃), trióxido de aluminio {Al(OEt)₃} y triisopropóxido de aluminio {Al(O-iPr)₃}; un compuesto de boro tal como trifluoruro de boro (BF₃), tricloruro de boro (BCl₃), tribromuro de boro (BBr₃), borato de trimetilo {B(OMe)₃} y dietileterato de trifluoruro de boro (BF₃/(OC₂H₅)₂); y un compuesto de circonio tal como tetracloruro de circonio (ZrCl₄), tetrapropóxido de circonio {Zr(OPr)₄} y tetrabutóxido de circonio {Zr(OBu)₄}. En particular, son preferentes un compuesto de titanio y un compuesto de boro, y es especialmente preferente tetracloruro de titanio.

Las realizaciones del compuesto de fórmula (4) incluyen los siguientes compuestos.

Los compuestos de fórmula (4) en la que R es un átomo de hidrógeno;

los compuestos de fórmula (4) en la que X es un átomo de hidrógeno;

los compuestos de fórmula (4) en la que Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

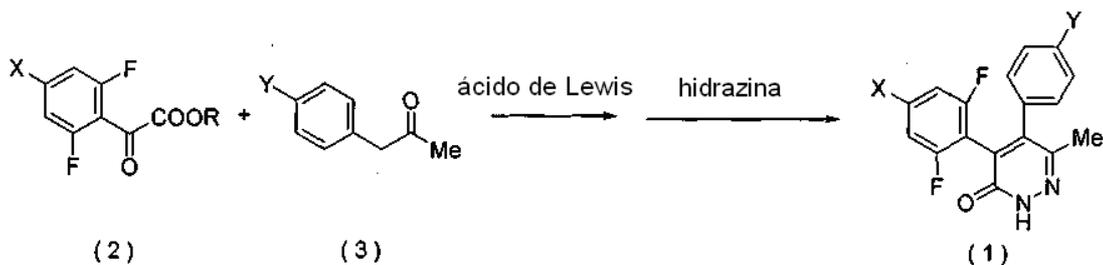
los compuestos de fórmula (4) en la que X es un átomo de hidrógeno e Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

los compuestos de fórmula (4) en la que R es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de hidrógeno;

los compuestos de fórmula (4) en la que R es un átomo de hidrógeno e Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

los compuestos de fórmula (4) en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de hidrógeno e Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

El compuesto de fórmula (1) (en lo sucesivo en el presente documento, también se puede denominar compuesto (1)) se puede producir mediante las siguientes etapas.



en las que X, Y y R tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

La presente invención incluye una etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2) (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado compuesto (2)) y el compuesto de fórmula (3) (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado compuesto (3)) en presencia de un ácido de Lewis para obtener un aducto, y una etapa de hacer reaccionar el aducto obtenido en la etapa descrita anteriormente (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado aducto) e hidrazina para obtener el compuesto (1).

En primer lugar, se ilustrará la etapa de hacer reaccionar el compuesto (2) y el compuesto (3) en presencia de un ácido de Lewis.

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

Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno y xileno, un disolvente de hidrocarburo aromático halogenado tal como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno, y las mezclas de los mismos.

Algunos ejemplos del ácido de Lewis usado en la reacción incluyen los mismos ácidos de Lewis que se han mencionado anteriormente. El compuesto de titanio y el compuesto de boro son preferentes, y es más preferente el tetracloruro de titanio. La cantidad de uso del ácido de Lewis es habitualmente de 0,01 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2), y preferentemente de 0,1 a 10 moles.

La temperatura de la reacción está habitualmente en el intervalo de 20 a 150 °C, y el tiempo de reacción está, sujeto a variación dependiendo de la temperatura de reacción, habitualmente en el intervalo de 1 a 200 horas.

Después de la finalización de la reacción, el aducto se puede aislar, por ejemplo, por agitación de la mezcla de reacción con agua o agua en hielo, y a continuación llevando a cabo una extracción con un disolvente orgánico de la mezcla de reacción en agitación, y sometiendo la fase orgánica resultante a una operación tal como secado y concentración. El aducto también se puede purificar adicionalmente por cromatografía, recristalización y similares.

Aunque el aducto se puede someter a la reacción con hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (1) después de aislamiento, es preferente en la producción industrial que el aducto se proporcione para la siguiente etapa sin purificación después de extracción.

A continuación, se describirá la reacción del aducto e hidrazina.

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

Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente de alcohol tal como n-butanol, n-propanol, alcohol isopropílico, etanol y metanol, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno, un disolvente de hidrocarburo aromático halogenado tal como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno, agua y las mezclas de los mismos. Es preferente un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno.

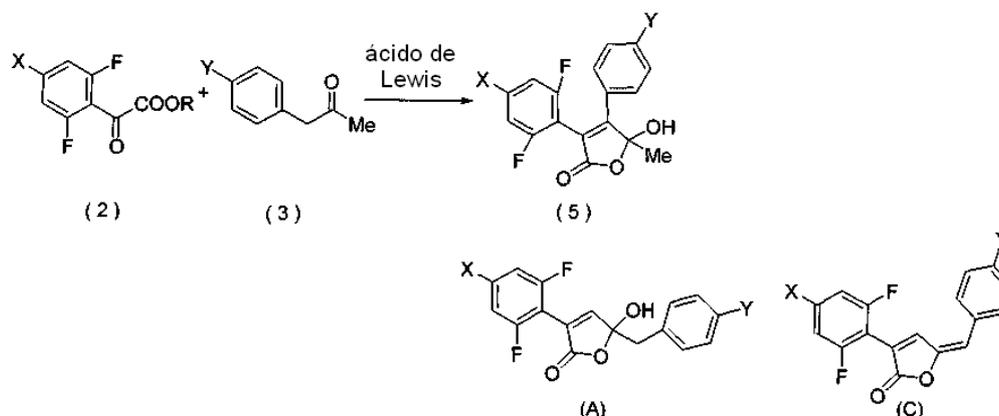
Como la hidrazina usada en la reacción, se usa habitualmente un hidrato de la misma, y la cantidad del mismo es habitualmente de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del aducto.

La temperatura de reacción de la reacción está habitualmente en el intervalo de 0 a 120 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 1 a 100 horas.

Después de la finalización de la reacción, el compuesto (1) se puede aislar, por ejemplo, llevando a cabo una operación tal como refrigeración a temperatura ambiente, y a continuación, recogida del sólido generado, que es el compuesto (1) aislado, por filtración. El compuesto (1) aislado se puede purificar además por cromatografía, recristalización y similares.

A continuación, se describirá con detalle cada etapa.

La etapa de hacer reaccionar un compuesto (2) y un compuesto (3) en presencia de un ácido de Lewis, para producir un compuesto de fórmula (5) (en lo sucesivo en el presente documento también denominado compuesto (5)) se explicará adicionalmente.



En las fórmulas anteriores, X, Y y R tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

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

Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno, un disolvente de hidrocarburo aromático halogenado tal como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno, un disolvente de hidrocarburo tal como hexano, heptano y octano, un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como 1,2-dicloroetano y cloroformo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y diisopropil éter, y las mezclas de los mismos. Es preferente un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno.

Algunos ejemplos del ácido de Lewis usado en la reacción incluyen los mismos ácidos de Lewis que se han mencionado anteriormente. El compuesto de titanio y el compuesto de boro son preferentes, y es especialmente preferente tetracloruro de titanio. La cantidad de uso de ácido de Lewis es habitualmente de 0,01 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2), preferentemente de 0,01 a 1 mol, más preferentemente de 0,1 a 1 mol, de forma adicionalmente preferente de 0,1 a 0,3 moles.

En la reacción, es preferente añadir un disolvente aprótico polar.

Algunos ejemplos del disolvente aprótico polar usado incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (en lo sucesivo en el presente documento, denominado DMI), 1-metil-2-pirrolidinona (en lo sucesivo en el presente documento denominado NMP), N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, trietilamina y diisopropiletilamina. DMI y NMP son preferentes. La cantidad usada del disolvente aprótico polar es habitualmente de 0,01 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2).

La temperatura de la reacción está habitualmente en el intervalo de 20 a 150 °C, y preferentemente de 80 a 150 °C y el tiempo de reacción, sujeto a variación dependiendo de la temperatura de reacción, está habitualmente en el intervalo de 1 a 100 horas, preferentemente de 1 a 50 horas.

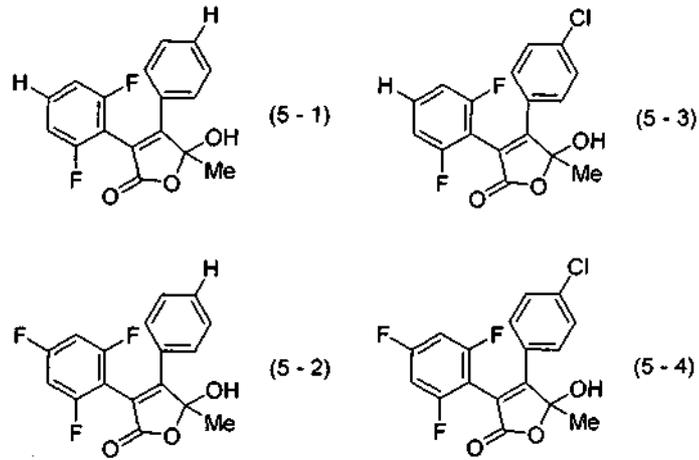
Es preferente que para acortar el tiempo de reacción se retire el agua del sistema de reacción mediante un agente de deshidratación tal como tamices moleculares o mediante destilación azeotrópica usando un aparato de Dean-Stark o similar. La retirada de agua se puede llevar a cabo presión reducida.

Después de la finalización de la reacción, el compuesto (5) se puede aislar, por ejemplo, por agitación de la mezcla de reacción con agua o agua en hielo, y a continuación llevando a cabo una extracción con un disolvente orgánico de la mezcla de reacción en agitación, y sometiendo la fase orgánica resultante a una operación tal como secado y concentración. Es preferente que la extracción se lleve a cabo usando el mismo disolvente que el disolvente de reacción. El compuesto (5) aislado también se puede purificar adicionalmente por cromatografía, recristalización y similares.

En la reacción, también se forman el compuesto de fórmula (A) y el compuesto de fórmula (C).

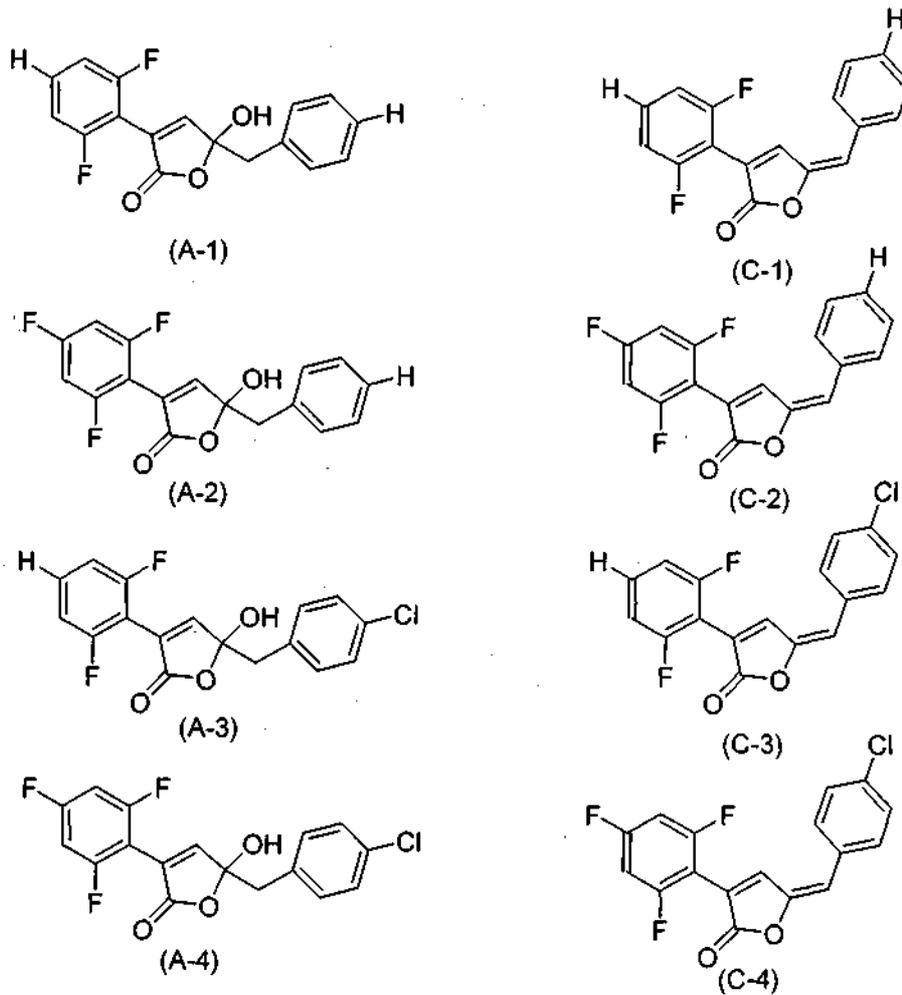
Algunos ejemplos del compuesto (5) incluyen los siguientes compuestos.

45



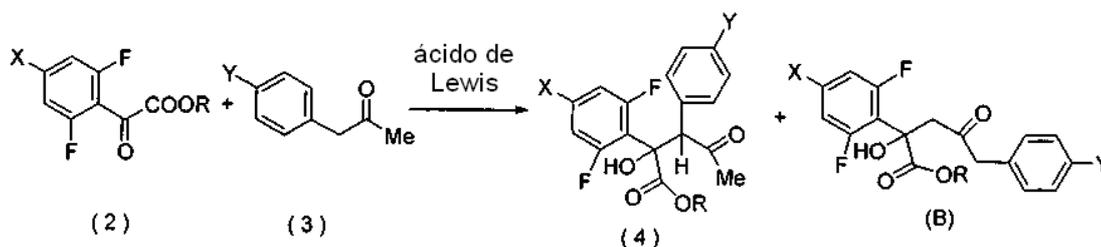
Durante la reacción, se forman los siguientes compuestos como isómeros posicionales del producto de reacción y compuestos deshidratados de los isómeros posicionales.

5



La etapa de hacer reaccionar el compuesto (2) y el compuesto (3) en presencia de un ácido de Lewis para producir el compuesto (4) se explicará adicionalmente.

10



En las fórmulas anteriores, X, Y y R tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

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

Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno, un disolvente de hidrocarburo aromático halogenado tal como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno, un disolvente de hidrocarburo tal como hexano, heptano y octano, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y diisopropil éter, y las mezclas de los mismos.

Algunos ejemplos del ácido de Lewis usado en la reacción incluyen los mismos ácidos de Lewis que se han mencionado anteriormente. El compuesto de titanio y el compuesto de boro son preferentes, y es especialmente preferente tetracloruro de titanio. La cantidad de uso del mismo es habitualmente de 0,1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2), preferentemente de 0,5 a 10 moles, más preferentemente de 0,9 a 2 moles.

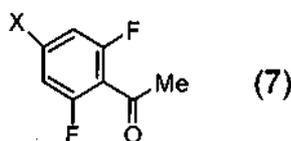
La temperatura de reacción de la reacción está habitualmente en el intervalo de 20 a 80 °C, y preferentemente de 50 a 80 °C. El tiempo de reacción, sujeto a variación dependiendo de la temperatura de reacción, está habitualmente en el intervalo de 1 a 200 horas, preferentemente de 1 a 100 horas.

Dado que la cantidad de compuesto de fórmula (B) formado en la reacción como isómero posicional del compuesto (4) es muy baja, la reacción es preferente en la producción a escala industrial.

Después de la finalización de la reacción, el compuesto (4) se puede aislar, por ejemplo, por mezcla de la mezcla de reacción con agua o agua en hielo, y a continuación llevando a cabo una extracción con un disolvente orgánico de la mezcla de reacción mezclada, y sometiendo la fase orgánica resultante a una operación tal como secado y concentración. Es preferente que la extracción se lleve a cabo usando el mismo disolvente que el disolvente de reacción. El compuesto (4) aislado también se puede purificar adicionalmente por cromatografía, recristalización y similares.

Aunque el compuesto (4) se puede someter a la reacción con hidrazina para obtener el compuesto (1) después de aislamiento, es preferente en la producción a escala industrial que la fase orgánica que contiene el compuesto (4) después de la extracción se proporcione a la siguiente etapa sin purificación.

El compuesto (2) en el que R es un átomo de hidrógeno se puede producir, por ejemplo, a partir de un compuesto de fórmula (7):



en la que X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, de acuerdo con un método que se describe en el documento de Patente EP 0386940 A1.

El compuesto (2) en el que R es un grupo alquilo C1-C4 se puede producir, por ejemplo, por reacción de un compuesto representado por la fórmula (2) en la que R es un átomo de hidrógeno y un alcohol de fórmula (8):



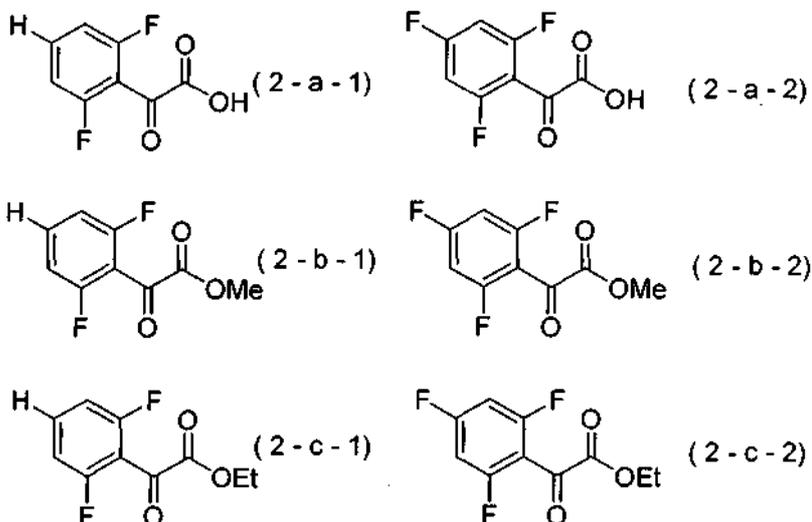
en la que R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador ácido.

Algunos ejemplos del catalizador ácido incluyen ácido sulfúrico concentrado, y la cantidad de uso del mismo es habitualmente de 0,01 a 0,3 moles con respecto al alcohol de fórmula (8).

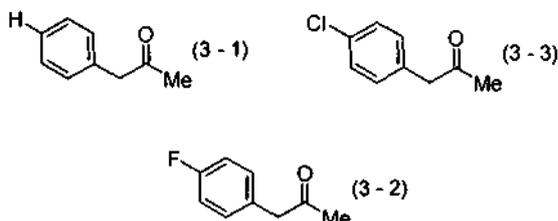
La temperatura de reacción es habitualmente de 20 °C al punto de ebullición del compuesto de fórmula (8).

5

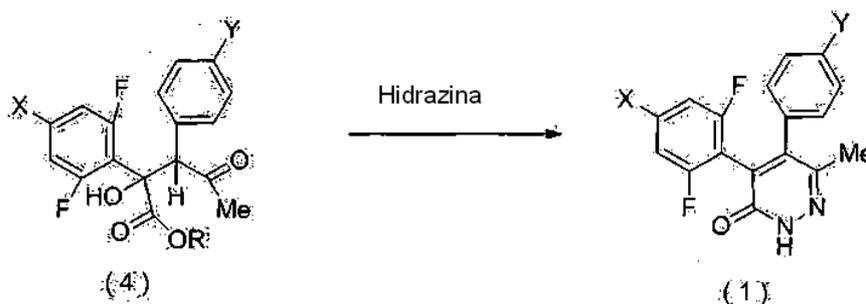
Algunos ejemplos del compuesto de fórmula (2) incluyen los siguientes compuestos.



10 El compuesto (3) se conoce públicamente. Algunos ejemplos del compuesto (3) incluyen los siguientes compuestos.



15 A continuación, se explicará adicionalmente la etapa de hacer reaccionar el compuesto (4) e hidrazina para producir el compuesto (1).



20 En las fórmulas anteriores, X, Y y R tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

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

25 Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente de alcohol tal como n-butanol, n-propanol, alcohol isopropílico, etanol y metanol, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno, un disolvente de hidrocarburo aromático halogenado tal como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno, un disolvente de hidrocarburo tal como hexano, heptano y octano, un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como 1,2-

dicloroetano y cloroformo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y diisopropil éter, agua, y las mezclas de los mismos, y es preferente el disolvente de hidrocarburo aromático. Dado que el compuesto (4) se puede proporcionar a la reacción sin operación de condensación, es preferente usar el mismo disolvente que el disolvente usado en la etapa previa.

5 Como la hidrazina usada en la reacción, se usa habitualmente un hidrato de la misma, y la cantidad del mismo es habitualmente de 1 a 5 moles, y preferentemente de 1 a 2 moles con respecto a 1 mol del compuesto (4).

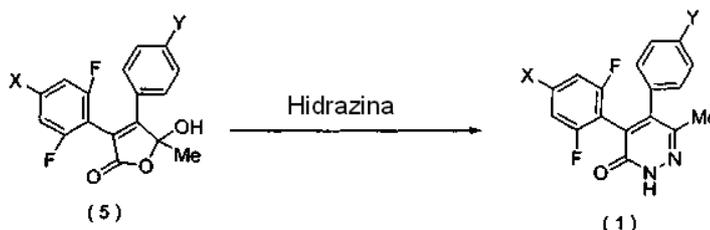
10 Es preferente que la reacción se lleve a cabo en presencia de un ácido desde el punto de vista de la velocidad de reacción.

Como el ácido usado en la reacción, se usa habitualmente un ácido débil tal como ácido acético y ácido propiónico, y la cantidad del mismo es habitualmente de 0,01 a 100 moles con respecto a 1 mol del compuesto (4).

15 La temperatura de reacción de la reacción está habitualmente en el intervalo de 0 a 120 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 1 a 100 horas.

20 Después de la finalización de la reacción, el compuesto (1) se puede aislar llevando a cabo una operación tal como enfriar a temperatura ambiente, y a continuación recoger el sólido generado por filtración. El compuesto (1) aislado también se puede purificar adicionalmente por cromatografía, recristalización y similares.

Como el método de hacer reaccionar un compuesto (5) e hidrazina, para producir un compuesto (1), un ejemplo del método incluye el siguiente método, aunque se pueden usar métodos conocidos públicamente.



25 En las fórmulas anteriores, X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

30 La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente.

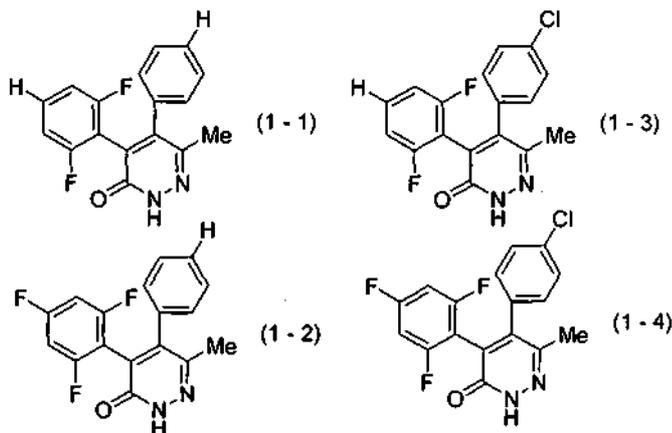
35 Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente de hidrocarburo tal como hexano, heptano y octano, un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno, un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como 1,2-dicloroetano y cloroformo, un disolvente de hidrocarburo aromático halogenado tal como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno, un disolvente de alcohol tal como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico y butanol, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano, y las mezclas de los mismos.

Como la hidrazina usada en la reacción, se usa habitualmente un hidrato de la misma, y la cantidad del mismo es habitualmente de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (5).

40 La temperatura de reacción de la reacción está habitualmente en el intervalo de 0 a 120 °C, y el tiempo de reacción, sujeto a variación dependiendo de la temperatura de reacción, está habitualmente en el intervalo de 1 a 100 horas, y preferentemente de 1 a 24 horas.

45 Después de la finalización de la reacción, el compuesto (1) se puede aislar, por ejemplo, por sedimentación y, si fuera necesario, refrigeración de la mezcla de reacción para causar la deposición de un sólido, y filtración del sólido, concentración la mezcla de reacción, y similares. El compuesto (1) aislado también se puede purificar adicionalmente por cromatografía, recristalización y similares.

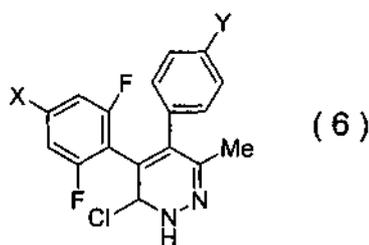
50 Algunos ejemplos del compuesto (1) incluyen los siguientes compuestos.



Como se ha mencionado anteriormente con detalle, el compuesto (1) se puede obtener mediante una cualquiera de las siguientes etapas.

- 5 Un proceso que comprende una etapa de hacer reaccionar el compuesto (2) y el compuesto (3) en presencia de un ácido de Lewis para obtener un aducto, y una etapa de hacer reaccionar el aducto obtenido en la etapa descrita anteriormente e hidrazina para obtener el compuesto (1),
 un proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto (4) e hidrazina,
 un proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto (5) e hidrazina.

- 10 El compuesto (1) se puede convertir en un compuesto de fórmula (6) (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (6));



- 15 en la que X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, por ejemplo, por reacción del compuesto (1) y un agente de cloración.

- 20 La reacción se conoce públicamente, y el compuesto (6) se puede producir mediante el método de acuerdo con el documento de Patente US7569518B2.

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

- 25 Algunos ejemplos del disolvente usado en la reacción incluyen un disolvente de hidrocarburo tal como tolueno y xileno, un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como clorobenceno y 1,2-diclorobenceno.

Algunos ejemplos del agente de cloración incluyen oxiclورو de fósforo y pentaclورو de fósforo.

- 30 La cantidad del agente de cloración usada en la reacción es habitualmente una proporción de 1 a 20 moles por 1 mol del compuesto (1).

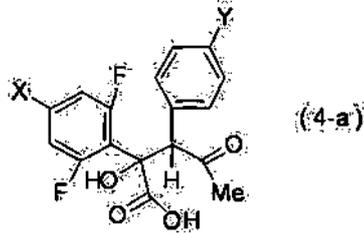
La temperatura de reacción está habitualmente en un intervalo de 20 a 120 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en un intervalo de 1 a 100 horas.

- 35 Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción se somete a una operación de tratamiento posterior tal como concentración de la mezcla de reacción, adición de agua al residuo y extracción con un disolvente orgánico, y secado de la fase orgánica resultante, concentración y similar; de ese modo, se puede aislar el compuesto (6). El compuesto (6) aislado también se puede purificar adicionalmente por cromatografía, recristalización y similares.

40

A continuación, se muestran ejemplos específicos del compuesto (4).

Compuestos representados por la fórmula (4-a)



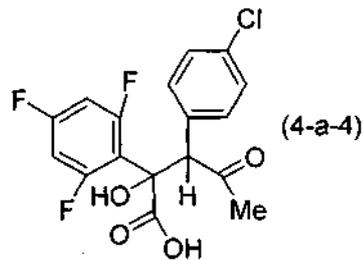
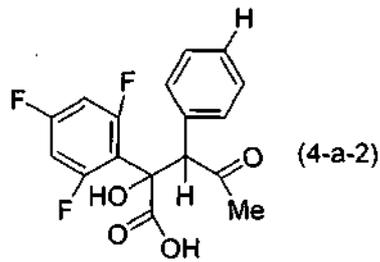
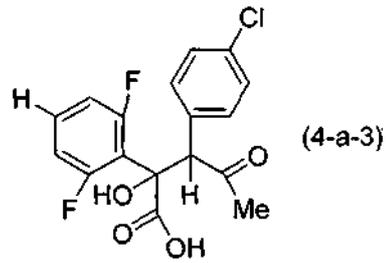
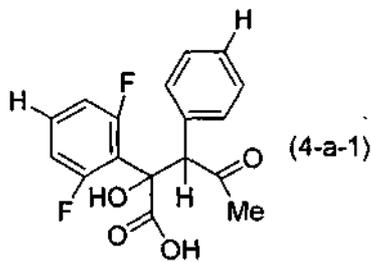
5

En la fórmula anterior, X e Y representan una combinación de los elementos definidos en la Tabla 1.

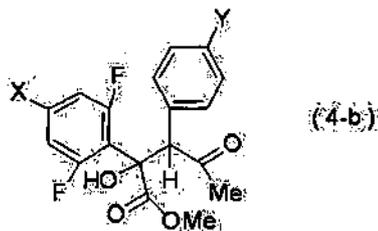
(Tabla 1)

X	Y
H	H
H	Cl
F	H
F	Cl

10

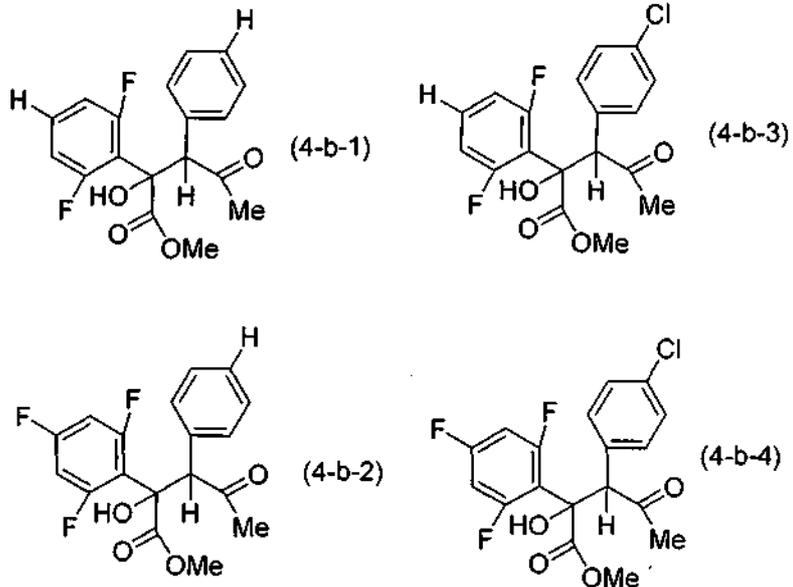


Compuestos representados por la fórmula (4-b)

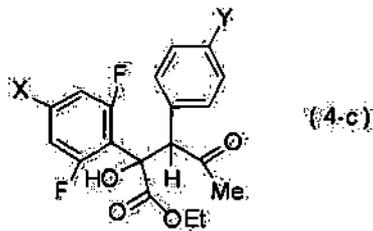


15

En la fórmula anterior, X e Y representan una combinación de los elementos definidos en la Tabla 1.

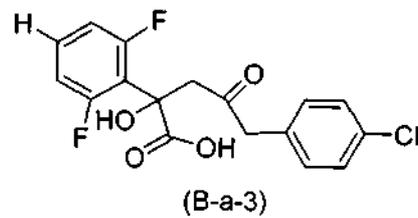
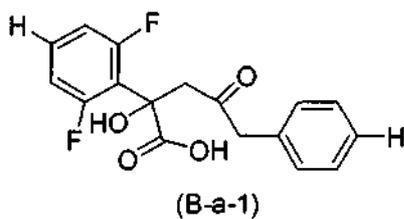
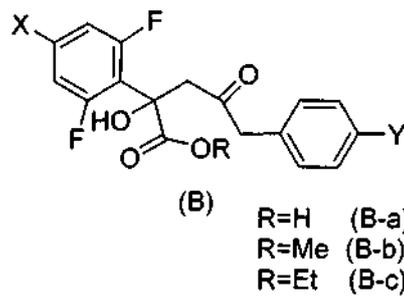


Compuestos representados por la fórmula (4-c)

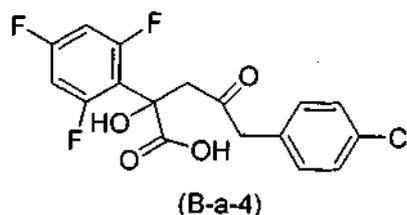
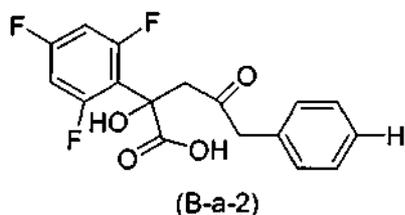


5

En la fórmula anterior, X e Y representan una combinación de los elementos definidos en la Tabla 1. Algunos ejemplos del compuesto (B) incluyen los siguientes compuestos.



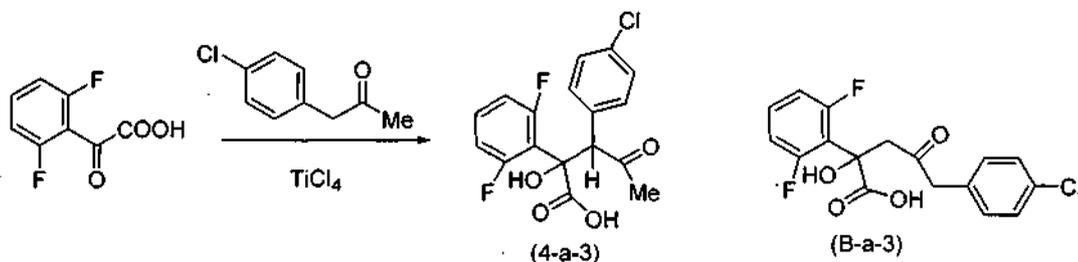
10



Ejemplos

- 5 La presente invención se explicará con detalle adicionalmente mediante los ejemplos posteriores, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1



10

Se mezclaron doscientos cinco (205) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 208 mg de 4-clorofenilacetona con 0,5 ml de tolueno, y se añadieron a ello 1,5 ml de una solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla agitada se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para descubrir que el porcentaje de área de ácido 3-(4-clorofenil)-2-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (4-a-3)) era de un 76,1 %, y el porcentaje de área de un compuesto de fórmula (B-a-3) era de un 0,8 %. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadieron a ella aproximadamente 3 ml de agua en hielo, y a continuación el líquido se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. Se sometieron cuatrocientos veinte (420) mg del residuo a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-metil terc-butil éter (en lo sucesivo en el presente documento, metil terc-butil éter se denomina MTBE)), para obtener 312 mg del compuesto (4-a-3)) (rendimiento: 80 %).

15

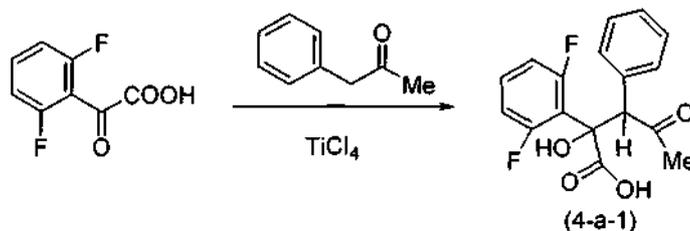
20

25 Compuesto (4-a-3)

RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,22 (3H, s a), 4,80 (1H, a), 5,30 (1H, a), 6,82-6,87 (3H, m), 7,13-7,32 (5H, m).
LC-MS (ESI + APCI) MS-353 (M - 1).

Ejemplo 2

30



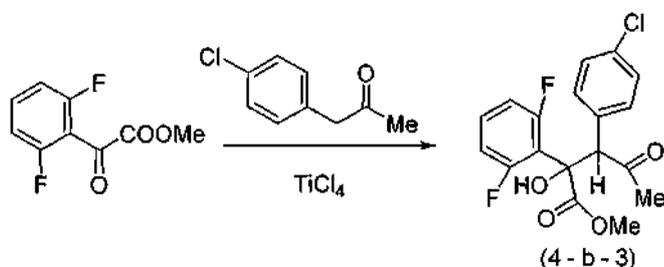
Se mezclan doscientos cinco (205) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 165 mg de fenilacetona con 0,5 ml de tolueno, y se añaden a ello 1,5 ml de una solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a 50 °C durante 4 horas, a continuación, se deja enfriar, se añaden a ella aproximadamente 3 ml de agua en hielo, y el líquido se somete a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-

35

MTBE), para obtener ácido 2-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-3-fenilpentanoico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (4-a-1)).

Ejemplo 3

5



Se mezclaron doscientos veinte (220) mg de 2,6-difluorobenzoiiformiato de metilo y 0,17 g de 4-clorofenilacetona con 6 ml de tolueno, y se añadieron a ello 1,73 g de tetracloruro de titanio a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, a continuación se añadieron además a ella 6 ml de tolueno y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió a ello agua en hielo, y se llevó a cabo una extracción con MTBE. La fase orgánica obtenida en la extracción se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. Se sometieron

10

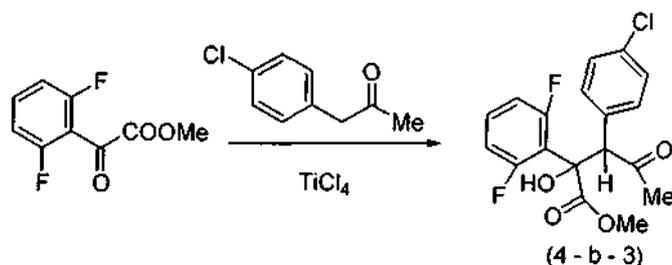
15

ceros coma treinta y siete (0,37) g del residuo obtenido a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo), para obtener 0,22 g de 3-(4-clorofenil)-2-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato de metilo (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (4-b-3)) (rendimiento: 60 %).

Compuesto (4-b-3)

20 RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,30 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,46 (1H, s), 6,29 (1H, s), 6,67-6,73 (2H, m), 7,07 (2H, d), 7,07-7,16 (1H, m), 7,16 (2H, d).

Ejemplo 4



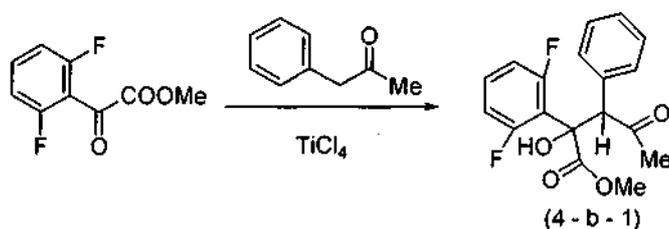
25 Se mezclaron doscientos veintitrés (223) mg de 2,6-difluorobenzoiiformiato de metilo y 192 mg de 4-clorofenilacetona con 1,0 ml de tolueno, y se añadieron a ello 1,1 ml de una solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 3,5 horas, a continuación, a 80 °C durante 2 horas, a continuación se dejó enfriar, y se añadieron a ella 1 ml de agua y aproximadamente 1 ml de acetato de etilo, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el líquido se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. Se sometieron

30

35

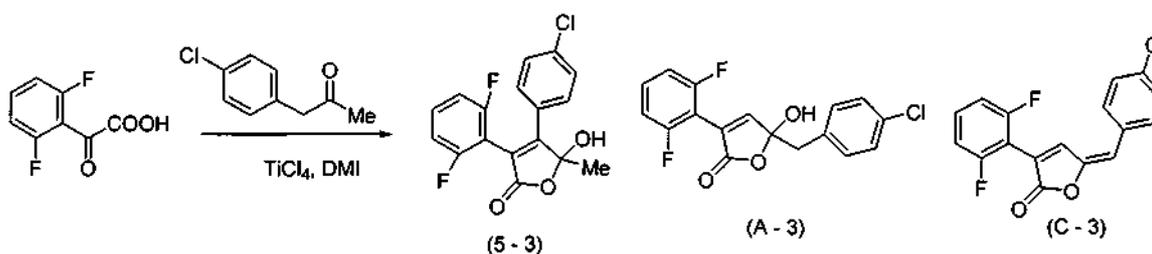
cuatrocientos treinta y cinco (435) mg del residuo obtenido a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE), para obtener 306,1 mg de un compuesto (4-b-3) (rendimiento: 75,2 %).

Ejemplo 5



Se mezclan doscientos veintitrés (223) mg de 2,6-difluorobenzoilformiato de metilo y 153 mg de fenilacetona con 1,0 ml de tolueno, y se añaden a ello 1,1 ml de una solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita con calentamiento a 50 °C durante 3,5 horas, y a 80 °C durante 2 horas, a continuación se deja enfriar, y se añaden a ello aproximadamente 1 ml de agua y aproximadamente 1 ml de acetato de etilo, la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el líquido se somete a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE), para obtener un compuesto de fórmula (4-b-1) (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto (4-b-1)).

Ejemplo 6



Se mezclaron ciento ochenta y siete (187) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 180 mg de 4-clorofenilacetona con 1,0 ml de DMI, y se añadieron a ello 0,2 ml de una solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio a 140 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó con calentamiento a 140 °C durante 2 horas, y a continuación se deja enfriar. Se añadieron a ello agua y tolueno y la mezcla añadida se agitó durante un instante, a continuación se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche, y el líquido se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para descubrir que el porcentaje de área de 4-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-5-metil-2(5H)-furanona (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto (5-3)) era de un 58,0 %, el porcentaje de área de un compuesto de fórmula (A-3) (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto (A-3)) era de un 0,1 %, y el porcentaje de área de un compuesto de fórmula (C-3) (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto (C-3)) era de un 6,8 %. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. Se sometieron quinientos cincuenta y tres (553) mg del residuo obtenido a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE), para obtener 229 mg de el compuesto (5-3) (rendimiento: 67,5 %).

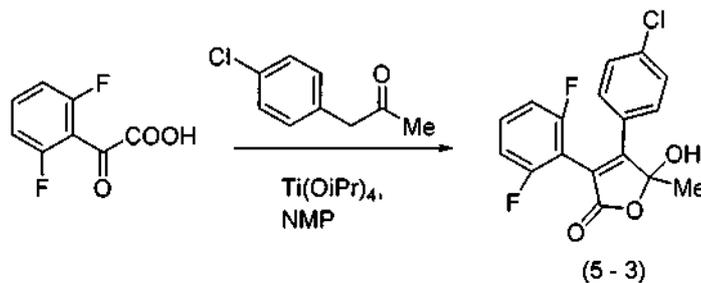
Compuesto (5-3)

RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 1,77 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,84 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,28-7,32 (2H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,47-7,51 (2H, m).

Compuesto (C-3)

RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 6,11 (1H, s), 7,01 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,44-7,37 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,80-7,75 (2H, m).

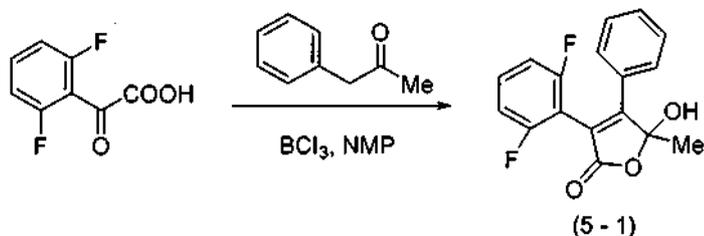
Ejemplo 7



Se mezclaron novecientos ochenta (980) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico, 4,0 g de tolueno y 1,0 g de NMP, y se añadieron a ello 0,16 ml de tetraisopropóxido de titanio en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron novecientos ochenta (980) mg de p-clorofenilacetona gota a gota a ello a 100 °C a presión reducida con reflujo y deshidratación de la mezcla usando un aparato de Dean-Stark. La mezcla añadida se agitó a 100 °C durante 8 horas con reflujo y deshidratación. La mezcla resultante se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para descubrir

que el porcentaje de área del compuesto (5-3) era de un 50,4 %.

Ejemplo 8



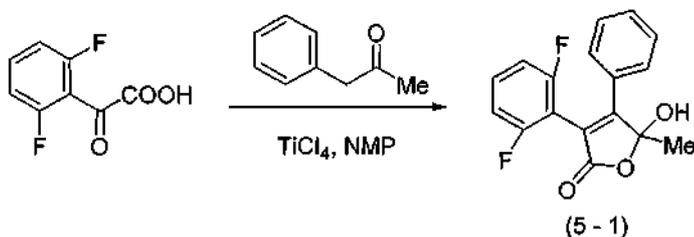
5

Se mezclaron novecientos ochenta (980) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico, 4,0 g de tolueno y 1,1 g de NMP, y se añadieron a ello 0,53 ml de una solución 1,1 M en tolueno de tricloruro de boro en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron setecientos ochenta (780) mg de fenilacetona gota a gota a 100 °C a presión reducida con reflujo y deshidratación la mezcla usando un aparato de Dean-Stark. Se añadieron a ello además uno coma cincuenta y nueve (1,59) ml de solución 1,1 M en tolueno de tricloruro de boro a 100 °C durante 39 horas con agitación, reflujo y deshidratación. La mezcla añadida se dejó enfriar, se añadieron a ello ácido clorhídrico al 20 % y tolueno, la mezcla resultante se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa, y a continuación la fase orgánica se concentró para obtener 3-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-5-metil-4-fenil-2(5H)-furanona (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (5-1)) (color y condiciones: líquido de color pardo, rendimiento: 63,8 %).

10

15

Ejemplo 9

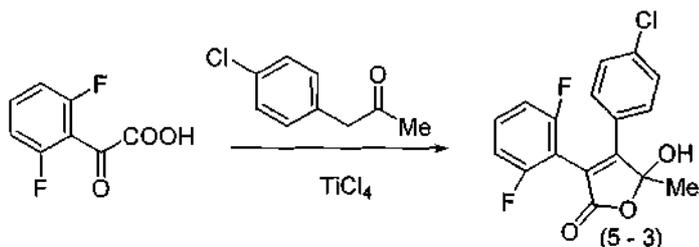


20

Se mezclaron novecientos setenta (970) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico, 4,0 g de tolueno y 1,0 g de NMP, y se añadieron a ello 0,52 ml de solución 1,1 M en tolueno de tetracloruro de titanio en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a ello setecientos sesenta (760) mg de fenilacetona a 100 °C a presión reducida con reflujo y deshidratación de la mezcla usando un aparato de Dean-Stark. La mezcla añadida se dejó enfriar, se añadieron a ello ácido clorhídrico al 20 % y tolueno, la mezcla resultante se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa, y a continuación la fase orgánica se concentró para obtener el compuesto (5-1) (rendimiento: 77,4 %) en forma de un líquido de color pardo.

25

Ejemplo 10

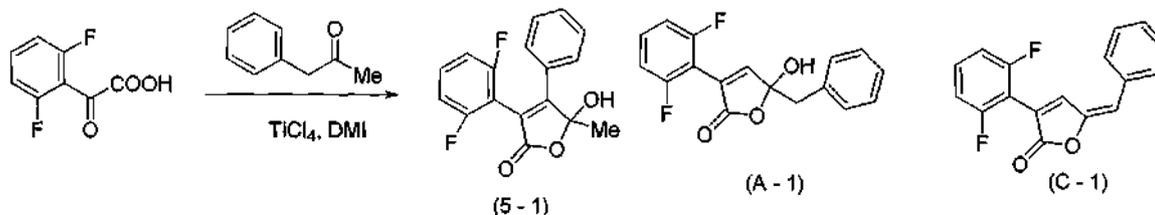


35

Se mezclaron novecientos setenta (970) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 4,0 g de tolueno, y se añadieron a ello 0,53 ml de solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a ello novecientos ochenta (980) mg de p-clorofenilacetona a 100 °C a presión reducida con reflujo y deshidratación de la mezcla usando un aparato de Dean-Stark, y a continuación la mezcla añadida se agitó a 100 °C durante 7 horas con

reflujo y deshidratación a presión reducida. La mezcla agitada se dejó enfriar, se añadieron a ello ácido clorhídrico al 20 % y tolueno, la mezcla resultante se sometió a separación líquida, y a continuación la fase orgánica se concentró para obtener un sólido de color pardo que contenía el compuesto (5-3) (rendimiento: 27,6 %). La recuperación de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico fue de un 39,9 %.

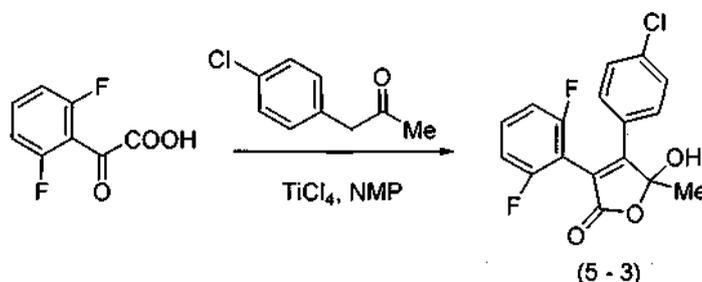
5

Ejemplo 11

10 Se mezclan ciento ochenta y siete (187) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 143 mg de fenilacetona con 1,0 ml de DMI, y se añaden a ello 0,2 ml de solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio a 140 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita con calentamiento a 140 °C durante 2 horas, y a continuación se deja enfriar. Se añaden a ello agua y tolueno y la mezcla añadida se agita durante un momento, a continuación la mezcla agitada se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el líquido se somete a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se analiza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para descubrir el compuesto (5-1), un compuesto de fórmula (A-1) y un compuesto de fórmula (C-1). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE), para obtener el compuesto (5-1).

15

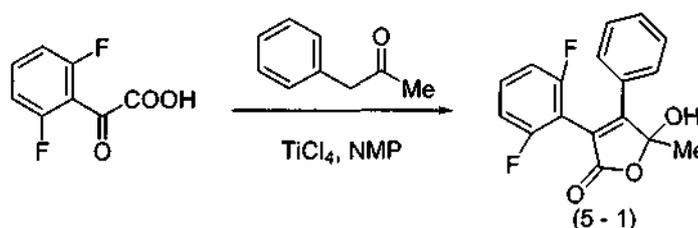
20

Ejemplo 12

25 Se mezclaron ciento noventa y cuatro (194) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 178 mg de 4-clorofenilacetona con 1,0 ml de xileno, y se añadieron a ello 0,1 ml de una solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio, y a continuación 0,3 ml de NMP a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó con calentamiento a 120 °C durante 4 horas, y a continuación se dejó enfriar. Se añadieron a ello ácido clorhídrico diluido y tolueno y la mezcla añadida se sometió a separación líquida para obtener la primera fase orgánica y una fase acuosa. La fase acuosa se extrajo una vez más para obtener la segunda fase orgánica, y la primera y la segunda fases orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE), para obtener 253 mg de el compuesto (5-3) (rendimiento: 72,0 %).

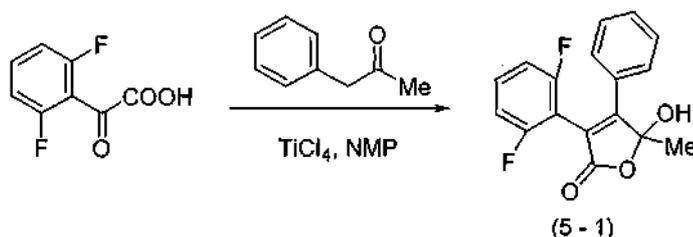
30

35

Ejemplo 13

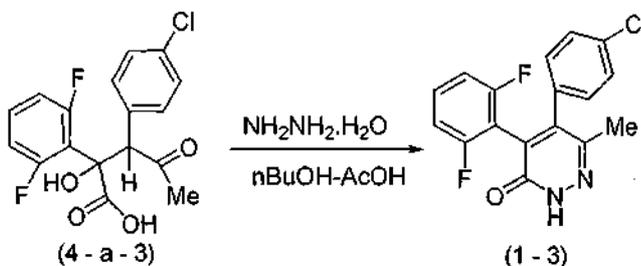
Se mezclan ciento noventa y cuatro (194) mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 142 mg de fenilacetona con 1,0 ml de xileno, y se añaden a ello 0,1 ml de una solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio, y a continuación 0,3 ml de NMP a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita con calentamiento a 120 °C durante 4 horas, a continuación se deja enfriar, se añaden a ello ácido clorhídrico diluido y tolueno, y el líquido se somete a separación líquida para obtener la primera fase orgánica y una fase acuosa. La fase acuosa se extrae con tolueno una vez más para obtener la segunda fase orgánica. La primera y la segunda fases orgánicas se mezclan, y se secan sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE), para obtener el compuesto (5-1).

Ejemplo 14



Se mezclaron seis coma ochenta y ocho (6,88) g de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico, 8,1 ml de tolueno y 7,2 ml de NMP, y se añadieron a ello 3,69 ml de solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a ellos cinco coma cincuenta y dos (5,52) g de fenilacetona a 75 °C a presión reducida con reflujo y deshidratación de la mezcla usando un aparato de Dean-Stark. La mezcla añadida se agitó a 75 °C durante 22 horas a presión reducida con reflujo y deshidratación. La mezcla agitada se dejó enfriar, se añadieron a ello 7,0 g de ácido clorhídrico al 20 % y 6,9 g de tolueno, y la mezcla resultante se agitó, y a continuación, se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se concentró para obtener el compuesto (5-1) (rendimiento: 91,4 %) en forma de un líquido de color pardo.

Ejemplo 15



Se añadieron cero coma veinte (0,20) g del compuesto (4-a-3) a 4 ml de n-butanol y 0,4 ml de ácido acético, y se añadieron a ello 35 mg de monohidrato de hidrazina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, la mezcla agitada se calentó a 100 °C durante 6 horas, y se calentó adicionalmente a reflujo durante 6 horas. Después de que se dejara enfriar la mezcla resultante, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con una mezcla líquida (1:1) de MTBE-hexano, para obtener 0,13 g de 5-(4-clorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2H-piridazin-3-ona (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (1-3)) (rendimiento: 69 %).

Compuesto (1-3)

RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,12 (3H, s), 6,77-6,81 (2H, m), 7,01-7,04 (2H, m), 7,19-7,28 (3H, m), 11,61 (1H, s a). El compuesto de fórmula (I) se aisló como producto secundario.

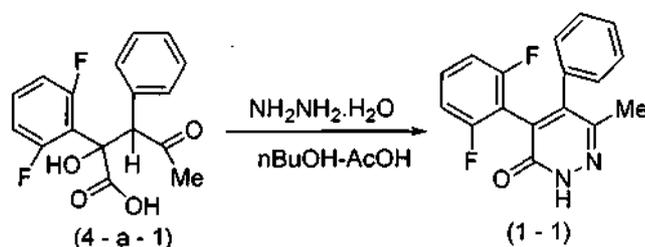


Compuesto (I)

RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,94 (2H, s), 6,94-7,00 (2H, m), 7,14-7,18 (3H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 11,12(1H, s a).

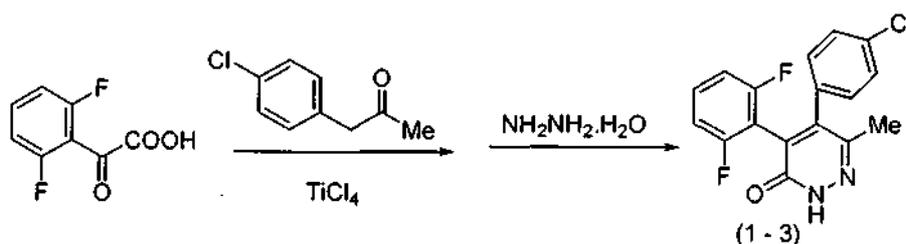
5

Ejemplo 16



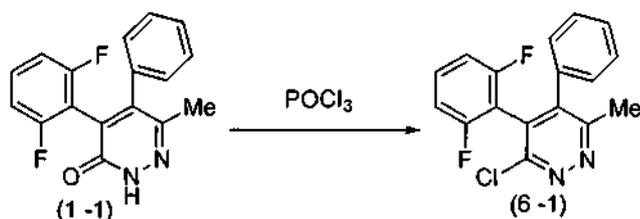
- 10 Se añaden cero coma dieciocho (0,18) g del compuesto (4-a-1) a 4 ml de n-butanol y 0,4 ml de ácido acético, y se añaden a ello 35 mg de monohidrato de hidrazina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 6 horas, y se calienta adicionalmente a reflujo durante 6 horas. Después de que se dejara enfriar la mezcla resultante, el sólido precipitado se recoge por filtración, y se lava con una mezcla líquida (1:1) de MTBE-hexano, para obtener 4-(2,6-difluorofenil)-5-metil-6-fenil-2H-piridazin-3-ona (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (1-1)).
- 15

Ejemplo 17



- 20 Una mezcla de 400 mg de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico y 388 mg de 4-clorofenilacetona se agitó en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron a ello 2,2 ml de solución 1 M en tolueno de tetracloruro de titanio a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 2,5 horas, y a continuación se añadieron 1,0 ml de agua, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 0,5 horas, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el líquido se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. Se añadieron ciento cuarenta y cinco (145) mg de monohidrato de hidrazina a la fase orgánica mientras se agitaba, y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 5,5 horas, a continuación se añadieron 0,2 ml de ácido acético, y la mezcla añadida se agitó adicionalmente con calentamiento durante 5,5 horas. Después de que se dejara enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadieron a ello acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido, y el líquido se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se dispersó en aproximadamente 5 ml de metanol, y se llevó a cabo la filtración del mismo. El residuo del filtro se secó a presión reducida, para obtener 281 mg del compuesto (1-3). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE), para obtener 281 mg del compuesto (1-3). Cantidad total del compuesto (1-3): 562 mg. Rendimiento: 78 %.
- 25
- 30
- 35

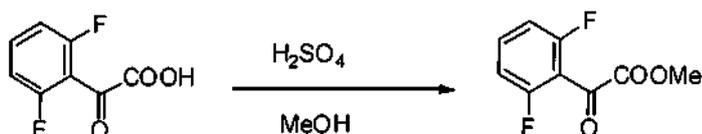
Ejemplo 18



- 5 Se mezclaron cincuenta coma cero cero (50,00) g del compuesto (1-1) y 100,0 g de tolueno, y se añadieron gota a gota 30,5 g de oxiclورو de fósforo a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla añadida se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después de que se dejara enfriar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a 100,1 g de agua. Se añadieron a ello cuarenta y nueve coma nueve (49,9) g de tolueno, y se añadieron gota a gota a ello 65,8 g de solución acuosa al 48 % de hidróxido sódico. La mezcla resultante se sometió a separación líquida para obtener una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 71,6 g de agua y se concentró para obtener 2-cloro-4-fenil-3-(2,6-difluorofenil)-5-metil-piridazina (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto (6-1)) (rendimiento: 100 %).

Ejemplo de Producción de Referencia 1

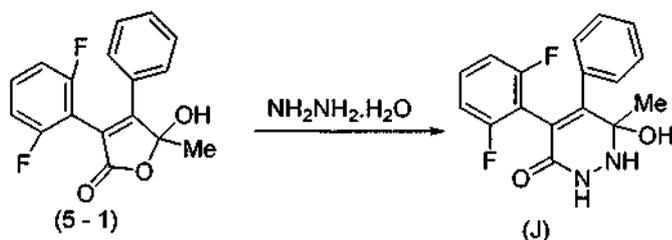
15



- 20 Se mezclan uno coma ochenta y seis (1,86) g de ácido 2,6-difluorobenzoilfórmico [RMN ¹H (CDCl₃, TMS) 6,56 (1H, s), 6,98-7,09 (2H, m), 7,53-7,63 (1H, m)] con 21 ml de metanol, y se añadieron a ello 0,1 ml (0,184 g) de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y a continuación se concentró. Se añadió a ello agua en hielo, y se llevó a cabo una extracción con MTBE. La fase orgánica obtenida en la extracción se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante (1,78 g) se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo), para obtener 1,64 g de 2,6-difluorobenzoilformiato de metilo (rendimiento: 82 %) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,96 (3H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,52-7,60 (1H, m).

Ejemplo de Producción de Referencia 2

30

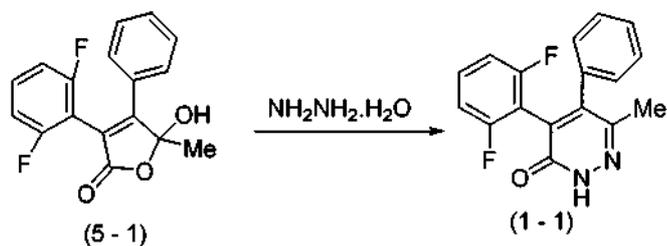


- 35 Se mezclaron uno coma cero cero (1,00) g del compuesto (5-1) con 5,1 g de tolueno, y se añadieron a ello 0,2 g de monohidrato de hidrazina a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla resultante se enfrió por remojo del vaso que contenía la mezcla en un baño de hielo para precipitar cristales, y los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con tolueno, y se secaron para obtener un compuesto de fórmula (J) (en lo sucesivo en el presente documento denominado compuesto (J)) (rendimiento: 87,3 %).

Compuesto (J)

- 40 RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,18 (3H, s), 3,76 (1H, a), 4,02 (2H, a), 6,80 (1H, t), 6,99 (1H, t), 7,25-7,36 (4H, m), 7,48-7,54 (2H, m).

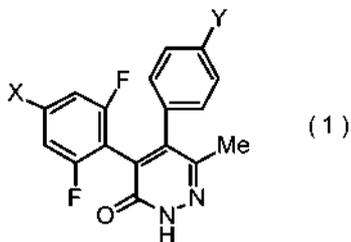
Ejemplo de Producción de Referencia 3



- 5 Se mezclan siete coma ochenta y cuatro (7,84) g del compuesto (5-1) con 12,2 g de tolueno, y se añadieron a ello 2,14 g de monohidrato de hidrazina a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo a 100 °C durante 29 horas. El compuesto de fórmula (J) se descubrió en el curso de la reacción mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Después de que se dejara enfriar la mezcla de reacción, se añadieron a ello 6,06 g de ácido clorhídrico al 10 %, y se recogió por filtración el sólido precipitado.
- 10 Después de lavar con tolueno y agua, el sólido se secó para obtener el compuesto (1-1) (rendimiento: 94,5 %).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para producir un compuesto de fórmula (1);

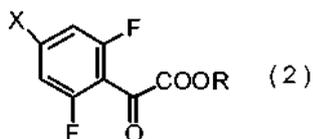


5

en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo; que comprende:

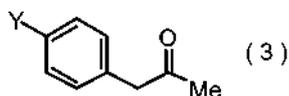
10

(a) la etapa 1 de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2) y un compuesto de fórmula (3) en presencia de un ácido de Lewis para obtener un aducto;



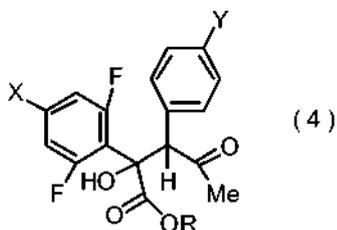
15

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 y X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,



20

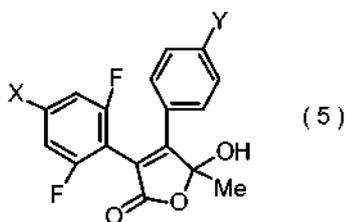
en la que Y tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y la etapa 2 de hacer reaccionar el aducto obtenido en la etapa 1 e hidrazina; o (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4) e hidrazina;



25

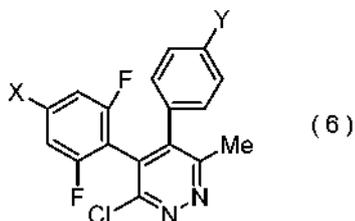
en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 y X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

30 2. El proceso de acuerdo con el método (a) de la reivindicación 1, en el que el aducto es un compuesto de fórmula (5);

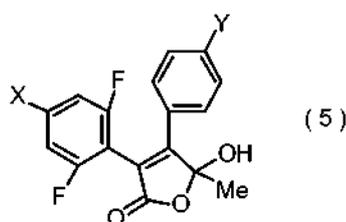


en la que X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

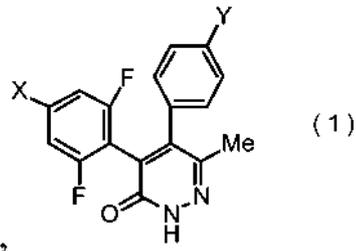
- 5 3. El proceso de acuerdo con el método (a) de la reivindicación 1, o la reivindicación 2, en el que la reacción del
compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (3) se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico
polar.
- 10 4. El proceso de acuerdo con el método (a) de la reivindicación 1, o las reivindicaciones 2 o 3, en el que el ácido de
Lewis es un compuesto de titanio o un compuesto de boro.
- 15 5. El proceso de acuerdo con el método (a) de la reivindicación 1, o una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en
el que las reacciones tanto en la etapa 1 como en la etapa 2 se llevan a cabo en presencia de un disolvente de
hidrocarburo aromático.
6. El proceso de acuerdo con el método (b) de la reivindicación 1, en la que la reacción se lleva a cabo en presencia
de un disolvente de hidrocarburo aromático.
- 20 7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un compuesto de fórmula (6);



- 25 en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, e Y
representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo;
- que comprende producir un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1; y hacer
reaccionar el compuesto de fórmula (1) obtenido de este modo y un agente de cloración.
8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que se produce un compuesto de fórmula (5) de acuerdo con la
reivindicación 2, el compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con hidrazina para obtener un compuesto de
30 fórmula (1) y el compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con un agente de cloración para obtener un compuesto
de fórmula (6):

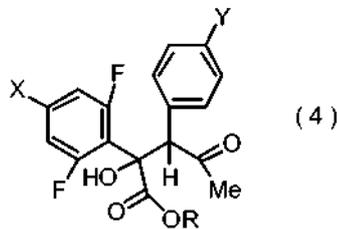


35 en la que X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

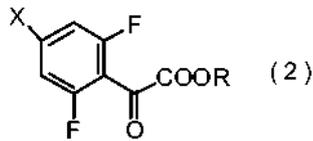


en la que X e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que se produce un compuesto de fórmula (4)

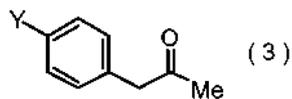


10 en la que X, Y y R tienen los significados definidos anteriormente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2) y un compuesto de fórmula (3) en presencia de un ácido de Lewis en un intervalo de 20 a 80 °C;



en la que X y R tienen los mismos significados que se han definido anteriormente,

15



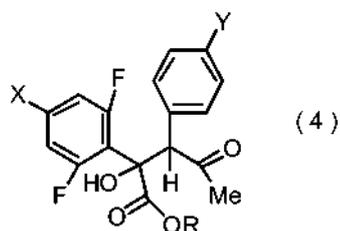
en la que Y tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y el compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar con hidrazina.

20

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ácido de Lewis es un compuesto de titanio o un compuesto de boro.

25 11. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente de hidrocarburo aromático.

12. Compuesto de fórmula (4);



en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo y R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4.