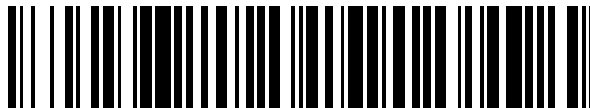


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 151**

51 Int. Cl.:

C07D 237/12 (2006.01)

C07D 237/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2014 PCT/JP2014/062122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14188863**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2014 E 14734925 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3004065**

54 Título: **Método para la producción de un compuesto de piridazina**

30 Prioridad:

24.05.2013 JP 2013109620

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

31.01.2018

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;
WAKAMATSU, TAKAYUKI y
MIYAMOTO, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 652 151 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

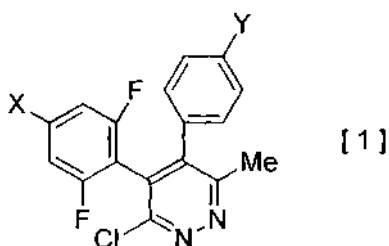
Método para la producción de un compuesto de piridazina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para la producción de un compuesto de piridazina, su intermediario de producción, y un método para la producción del mismo.

10 Antecedentes de la técnica

En el documento US 7.569.518, se describió un compuesto representado por la Fórmula [1]:



15 en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo, y similares son útiles como principio activo de un agente de control de enfermedades de plantas, y se ha deseado un método de producción ventajoso del mismo.

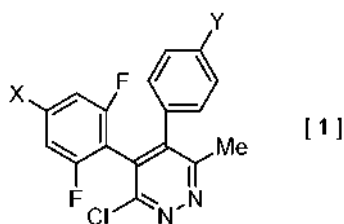
20 Además, el documento 2009/156608 describe un tipo determinado de compuestos de piridazina.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona un método para la producción de un compuesto de piridazina representado por la Fórmula [1], su intermediario de producción y un método para la producción del intermediario de producción.

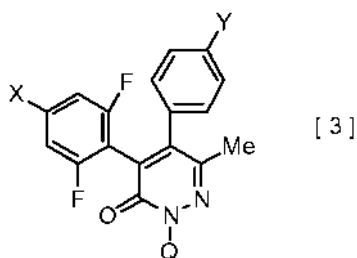
Más específicamente, la presente invención es tal como se describe a continuación.

30 <<1>> Un método para la producción de un Compuesto [1] representado por la Fórmula [1]



35 en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [1]) proceso que comprende las etapas de:

40 obtener un compuesto representado por la Fórmula [3]:



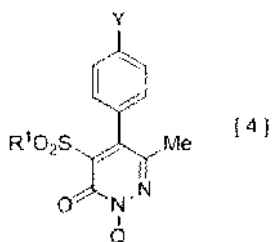
en la que Q representa un grupo protector que es un grupo alquilsulfonylo C1 a C12 opcionalmente halogenado, un grupo arilsulfonylo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, o un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está

5 X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, e

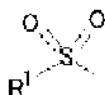
Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [3]) Grupo A: un grupo que consiste en grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro, Grupo B: un grupo que consiste en grupos alquilo C1 a C4 opcionalmente halogenados, grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de

10 halógeno o un grupo nitro,

mediante la reacción de un compuesto representado por la Fórmula [4]:

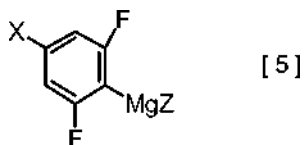


15 R¹O₂S- representa

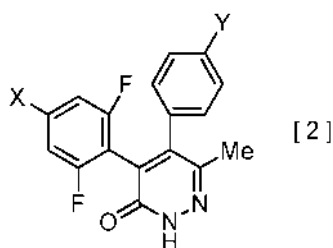


20 en la que R¹ representa un grupo alquilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, o representa un grupo arilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, y Q e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente,

25 (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [4]) con un compuesto representado por la Fórmula [5]:

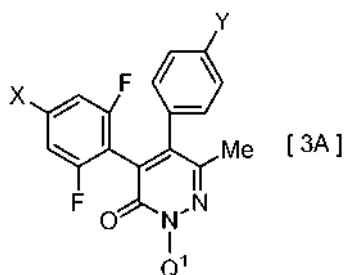


30 en la que X tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, y Z representa un átomo de cloro o un átomo de bromo (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [5]); obtener un compuesto representado por la Fórmula [2]:



35 en la que X e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [2]) mediante la desprotección del Compuesto [3]; y obtener un compuesto representado por la Fórmula [1] mediante la reacción del Compuesto [2] con un agente de cloración.

40 <<2>> Un método para la producción de un Compuesto [1] que comprende las etapas de: obtener un compuesto representado por la Fórmula [3A]:

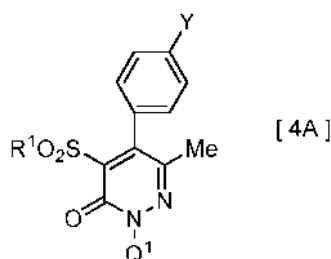


en la que X e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, y

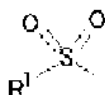
Q¹ representa un grupo alquilsulfonilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, o representa un grupo arilsulfonilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A,

Grupo A: un grupo que consiste en grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro,

(de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [3A]) mediante la reacción de un compuesto representado por la Fórmula [4A]:



R¹O₂S- representa



en la que R¹, Y y Q¹ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [4A]) con un Compuesto [5]; y obtener el Compuesto [1] mediante la mezcla del Compuesto [3A] con una amina secundaria y después la adición de un agente de cloración a la mezcla.

<<3>> Compuesto [3].

<<4>> Un método para la producción de un Compuesto [3] mediante la reacción de un Compuesto [4] con un Compuesto [5].

<<5>> Compuesto [4].

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Figura 1 es un patrón PXRD de la Forma 1 obtenida en el Ejemplo de referencia 11.

[Fig. 2] La Figura 2 son las trazas de DSC/TGA de la Forma 1 obtenida en el Ejemplo de referencia 11.

[Fig. 3] La Figura 3 es un patrón PXRD de la Forma 2 obtenida en el Ejemplo de referencia 12.

[Fig. 4] La Figura 4 son las trazas de DSC/TGA de la Forma 2 obtenida en el Ejemplo de referencia 12.

[Fig. 5] La Figura 5 es un patrón PXRD de la Forma 3 obtenida en el Ejemplo de referencia 13.

[Fig. 6] La Figura 6 son las trazas de DSC/TGA de la Forma 3 obtenida en el Ejemplo de referencia 13.

[Fig. 7] La Figura 7 es una superposición del patrón PXRD para las Formas 1 a 3.

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Más adelante en el presente documento, se describirá la presente invención con detalle.

El átomo de halógeno en el presente documento se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Entre estos, se prefieren un átomo de cloro y un átomo de flúor.

El grupo alquilo C1 a C12 opcionalmente halogenado en el presente documento representa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C1 a C12 está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

- y cuando está sustituido con dos o más átomos de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo alquilo C1 a C12 opcionalmente halogenado incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo isoamilo, un grupo siamilo (1,2-dimetilpropilo), un grupo texilo (2,3-dimetil-2-butilo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 12-clorododecilo, un grupo 3,3-dicloro-3-fluoropropilo y un grupo diclorofluorometilo. Entre estos, se prefieren los grupos alquilo C1 a C4 opcionalmente halogenados.
- 10 El grupo alquilo C1 a C12 en el presente documento representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo isoamilo, un grupo siamilo, un grupo texilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo norbornilo y un grupo adamantilo. Entre estos, se prefieren los grupos alquilo C1 a C4.
- 15 El grupo alquilo C1 a C4 opcionalmente halogenado en el presente documento representa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C1 a C4 está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y cuando está sustituido con dos o más átomos de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo alquilo C1 a C4 opcionalmente halogenado incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 3,3-dicloro-3-fluoropropilo y un grupo diclorofluorometilo.
- 20 El grupo alquilo C1 a C4 en el presente documento representa un grupo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo butilo y un grupo terc-butilo.
- 25 El grupo arilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A en el presente documento representa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno de un grupo arilo C6 a C24 está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, y cuando está sustituido con dos o más átomos o grupos, los átomos o grupos pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo arilo C6 a C24 opcionalmente sustituido incluyen un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo nitrofenilo, un grupo clorofenilo, un grupo anisilo, un grupo clorofluorofenilo, un grupo dimetoxifenilo, un grupo pentafluorofenilo, un grupo trifluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo trifluorometoxifenilo y un grupo cloroterfenilo. Entre estos, se prefieren los grupos arilo C6 a C14 opcionalmente sustituidos y, particularmente, se prefiere un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
- 30 El grupo arilo en el presente documento representa un sustituyente obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un anillo aromático de un hidrocarburo aromático, y el número de carbonos representa el número que incluye el grupo alquilo directamente unido al anillo aromático.
- 40 El grupo arilo C6 a C24 en el presente documento representa un grupo arilo monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 24 átomos de carbono, y estos anillos pueden condensarse. Los ejemplos de los grupos arilo C6 a C24 incluyen un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo mesitilo, un grupo naftilo, un grupo bifenilo, un grupo antraceno, un grupo pirenilo, un grupo terfenilo, un grupo binaftilo, un grupo cuaterfenilo, un grupo 3',5'-difenilbifenilo, un grupo indanilo y un grupo di-terc-butilfenilo. Entre estos, se prefieren los grupos arilo C6 a C14.
- 45 El grupo arilo C6 a C14 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A en el presente documento representa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno de un grupo arilo C6 a C14 está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, y cuando está sustituido con dos o más átomos o grupos, los átomos o grupos pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo arilo C6 a C14 opcionalmente sustituido incluyen un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo clorofenilo, un grupo anisilo y un grupo clorofluorofenilo.
- 50 El grupo arilo C6 a C14 en el presente documento representa un grupo arilo monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y estos anillos pueden condensarse. Los ejemplos del grupo arilo C6 a C14 incluyen un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo naftilo, un grupo bifenilo, un grupo indanilo y un grupo di-terc-butilfenilo. Entre estos, se prefieren un grupo fenilo y un grupo 4-tolilo.
- 55 El grupo alquilsulfonilo C1 a C12 opcionalmente halogenado en el presente documento representa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo C1 a C12 está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y cuando está sustituido con dos o más átomos de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo C1 a C12 opcionalmente halogenado incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo ciclohexilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilsulfonilo, un grupo pentafluoroetilsulfonilo, un grupo 3,3-dicloro-3-fluoropropilsulfonilo y un grupo 12-clorododecilsulfonilo. Entre estos, se prefieren los grupos alquilsulfonilo C1 a C4 opcionalmente halogenados.
- 60
- 65

El grupo alquilsulfonilo C1 a C12 en el presente documento representa un grupo alquilsulfonilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, un grupo heptilsulfonilo, un grupo octilsulfonilo, un grupo nonilsulfonilo, un grupo decilsulfonilo, un grupo undecilsulfonilo, un grupo dodecilsulfonilo, un grupo isoamilsulfonilo, un grupo siamilsulfonilo, un grupo texilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclohexilsulfonilo, un grupo ciclohexilmetilsulfonilo, un grupo norbornilsulfonilo y un grupo adamantilsulfonilo. Entre estos, se prefieren los grupos alquilsulfonilo C1 a C4.

El grupo alquilsulfonilo C1 a C4 opcionalmente halogenado en el presente documento representa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilsulfonilo C1 a C4 está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y cuando está sustituido con dos o más átomos de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo C1 a C4 opcionalmente halogenado incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilsulfonilo y un grupo pentafluoroetilsulfonilo. Entre estos, se prefieren un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo trifluorometilsulfonilo.

El grupo alquilsulfonilo C1 a C4 en el presente documento representa un grupo alquilsulfonilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo y un grupo terc-butilsulfonilo.

El grupo alquilsulfonilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A en el presente documento representa un grupo arilsulfonilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo arilsulfonilo C6 a C24 está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, y cuando está sustituido con dos o más átomos o grupos, los átomos o grupos pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo arilsulfonilo C6 a C24 opcionalmente sustituido incluyen un grupo fenilsulfonilo, un grupo toilsulfonilo, un grupo naftilsulfonilo, un grupo mesitilsulfonilo, un grupo bifenilsulfonilo, un grupo antracenisulfonilo, un grupo pirenilsulfonilo, un grupo terfenilsulfonilo, un grupo binaftilsulfonilo, un grupo cuaterfenilsulfonilo, un grupo 3',5'-difenilbifenilsulfonilo, un grupo nitrofenilsulfonilo, un grupo clorofenilsulfonilo, un grupo anisilsulfonilo, un grupo clorofluorofenilsulfonilo, un grupo dimetoxifenilsulfonilo, un grupo pentafluorofenilsulfonilo, un grupo trifluorometilfenilsulfonilo, un grupo trifluorometoxifenilsulfonilo y un grupo cloroterfenilsulfonilo. Entre estos, se prefieren los grupos arilsulfonilo C6 a C14 opcionalmente sustituidos y, particularmente, se prefiere un grupo fenilsulfonilo opcionalmente sustituido.

El grupo arilsulfonilo C6 a C24 en el presente documento representa un grupo arilsulfonilo monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 24 átomos de carbono, y estos anillos pueden condensarse. Los ejemplos de los grupos arilsulfonilo C6 a C24 incluyen un grupo fenilsulfonilo, un grupo toilsulfonilo, un grupo naftilsulfonilo, un grupo bifenilsulfonilo, un grupo antracenisulfonilo, un grupo pirenilsulfonilo, un grupo terfenilsulfonilo, un grupo binaftilsulfonilo, un grupo cuaterfenilsulfonilo, un grupo 3',5'-difenilbifenilsulfonilo, un grupo indanilsulfonilo y un grupo di-terc-butilfenilsulfonilo. Entre estos, se prefieren los grupos arilsulfonilo C6 a C14.

El grupo arilsulfonilo C6 a C14 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A en el presente documento representa un grupo arilsulfonilo C6 a C14 en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo arilsulfonilo C6 a C14 está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, y cuando está sustituido con dos o más átomos o grupos, los átomos o grupos pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo arilsulfonilo C6 a C14 opcionalmente sustituido incluyen un grupo fenilsulfonilo, un grupo toilsulfonilo, un grupo naftilsulfonilo, un grupo nitrofenilsulfonilo, un grupo clorofenilsulfonilo, un grupo anisilsulfonilo, un grupo clorofluorofenilsulfonilo, un grupo dimetoxifenilsulfonilo, un grupo pentafluorofenilsulfonilo, un grupo trifluorometilfenilsulfonilo y un grupo trifluorometoxifenilsulfonilo. Entre estos, se prefieren un grupo fenilsulfonilo y un grupo 4-toilsulfonilo.

El grupo arilsulfonilo C6 a C14 en el presente documento representa un grupo arilsulfonilo monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y estos anillos pueden condensarse. Los ejemplos del grupo arilsulfonilo C6 a C14 incluyen un grupo fenilsulfonilo, un grupo toilsulfonilo, un grupo naftilsulfonilo, un grupo bifenilsulfonilo, un grupo indanilsulfonilo y un grupo di-terc-butilfenilsulfonilo. Entre estos, se prefieren un grupo fenilsulfonilo y un grupo 4-toilsulfonilo.

El grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo B en el presente documento representa un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo B, y cuando está sustituido con dos o más átomos o grupos, los átomos o grupos pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo bencilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo bencilo, un grupo tolimetilo (grupo metilbencilo), un grupo clorofenilmetilo (grupo clorobencilo), un grupo anisilmetilo (grupo metoxibencilo), un grupo dimetoxifenilmetilo (grupo dimetoxibencilo), un grupo nitrofenilmetilo (grupo nitrobencilo), un grupo trifluorometilfenilmetilo (grupo trifluorometilbencilo), un grupo ciclopropiloxifenilmetilo, un grupo (2,2-diclorociclopropiloxi)fenilmetilo y un grupo trifluorometoxifenilmetilo (grupo trifluorometoxibencilo). Entre estos, se prefieren un grupo bencilo, un grupo tolimetilo, un grupo clorofenilmetilo y un grupo anisilmetilo y, particularmente,

se prefieren un grupo bencilo y un grupo 4-anisilmetilo.

El grupo alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenado en el presente documento representa un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno de un grupo alcoxi lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y cuando está sustituido con dos o más átomos de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser diferentes entre sí. Los ejemplos del grupo alcoxi lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo butoxi y un grupo terc-butoxi, y los ejemplos del grupo alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenado incluyen un grupo metoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo 2,2-diclorociclopropiloxi, un grupo butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentafluoroetoxi y un grupo 3,3-dicloro-3-fluoropropiloxi.

Los ejemplos del agente de cloración incluyen oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo, fosgeno y las mezclas de los mismos y, entre estos, se prefiere el oxiclورو de fósforo.

La amina secundaria en el presente documento representa una amina de cadena secundaria y una amina cíclica secundaria, y la amina de cadena secundaria incluye dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina y similares, y la amina cíclica secundaria incluye pirrolidina, piperidina, morfolina y azoles no sustituidos en el átomo de nitrógeno (por ejemplo, imidazol, 1,2,4-triazol). Entre estas, se prefieren las aminas cíclicas secundarias y, particularmente, se prefieren la piperidina y la morfolina.

Los ejemplos de la realización del Compuesto [1] incluyen los siguientes compuestos:

compuesto, en el que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno en la Fórmula [1].

Los ejemplos de la realización del Compuesto [2] incluyen los siguientes compuestos:

compuesto, en el que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno en la Fórmula [2].

Los ejemplos de la realización del Compuesto [3] incluyen los siguientes compuestos:

compuestos, en los que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo alquilsulfonilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, o un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo B, en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C24 o un grupo bencilo en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C14 o un grupo bencilo en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, un grupo fenilsulfonilo o un grupo bencilo en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo 4-tolilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo 4-tolilsulfonilo en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo fenilsulfonilo en la Fórmula [3];

compuestos, en los que Q es un grupo bencilo en la Fórmula [3];

compuestos, en los que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, o un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo B, en la Fórmula [3];

compuestos, en los que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C24 o un grupo bencilo, en la Fórmula [3];

compuestos, en los que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C14 o un grupo bencilo, en la Fórmula [3];

compuestos, en los que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, un grupo fenilsulfonilo o un grupo bencilo, en la Fórmula [3];

compuestos, en los que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo fenilsulfonilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X e Y son cada uno un átomo de hidrógeno, y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X es un átomo de flúor, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo fenilsulfonilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X es un átomo de flúor, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X es un átomo de flúor, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X es un átomo de flúor, Y es un átomo de cloro y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [3];

compuesto, en el que X es un átomo de hidrógeno, Y es un átomo de cloro y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [3].

5 Los ejemplos de la realización del Compuesto [4] incluyen los siguientes compuestos:

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno en la Fórmula [4];

10 compuestos, en los que R¹ es un grupo alquilo C1 a C12 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo arilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo alquilo C1 a C12 o un grupo arilo C6 a C24 en la Fórmula [4];

15 compuestos, en los que R¹ es un grupo alquilo C1 a C6 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo arilo C6 a C14 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo arilo C6 a C14 en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo metilo, un grupo fenilo o un grupo 4-tolilo en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo metilo en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Q es un grupo 4-tolilsulfonilo en la Fórmula [4];

20 compuestos, en los que R¹ es un grupo metilo y Q es un grupo fenilsulfonilo, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo metilo y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [4];

25 compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, o un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo B, y R¹ es un grupo alquilo C1 a C6 opcionalmente halogenado, o un grupo arilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C24 o un grupo bencilo y R¹ es un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo arilo C6 a C24, en la Fórmula [4];

30 compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C14 o un grupo bencilo y R¹ es un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo arilo C6 a C14, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo 4-tolilsulfonilo o un grupo bencilo y R¹ es un grupo metilo, un grupo fenilo o un grupo 4-tolilo, en la Fórmula [4];

35 compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A y R¹ es un grupo alquilo C1 a C6 opcionalmente halogenado, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C24 y R¹ es un grupo alquilo C1 a C6, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo arilsulfonilo C6 a C14 y R¹ es un grupo alquilo C1 a C6, en la Fórmula [4];

40 compuesto, en el que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo 4-tolilsulfonilo y R¹ es un grupo metilo, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo B, y R¹ es un grupo arilo C6 a C24 en el que al menos un átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, en la Fórmula [4];

45 compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo bencilo y R¹ es un grupo arilo C6 a C24, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo bencilo y R¹ es un grupo arilo C6 a C14, en la Fórmula [4];

50 compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo bencilo y R¹ es un grupo fenilo o un grupo 4-tolilo, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo fenilo en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo fenilo y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [4];

55 compuestos, en los que R¹ es un grupo fenilo o un grupo 4-tolilo y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que R¹ es un grupo fenilo y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [4];

compuestos, en los que Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [4];

compuesto, en el que Y es un átomo de hidrógeno, Q es un grupo 4-tolilsulfonilo y R¹ es un grupo fenilo, en la Fórmula [4];

60 compuesto, en el que R¹ es un grupo metilo, Y es un átomo de cloro y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [4];

compuesto, en el que R¹ es un grupo metilo, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [4];

65 compuesto, en el que R¹ es un grupo metilo, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo fenilsulfonilo, en la Fórmula [4]; compuesto, en el que R¹ es un grupo metilo, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [4]; compuesto, en el que R¹ es un grupo fenilo, Y es un átomo de cloro y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [4];

compuesto, en el que R¹ es un grupo fenilo, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo bencilo, en la Fórmula [4];

compuesto, en el que R¹ es un grupo fenilo, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo fenilsulfonilo, en la Fórmula [4];

5 compuesto, en el que R¹ es un grupo fenilo, Y es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo 4-tolilsulfonilo, en la Fórmula [4];

Los ejemplos de la realización del Compuesto [5] incluyen los siguientes compuestos:

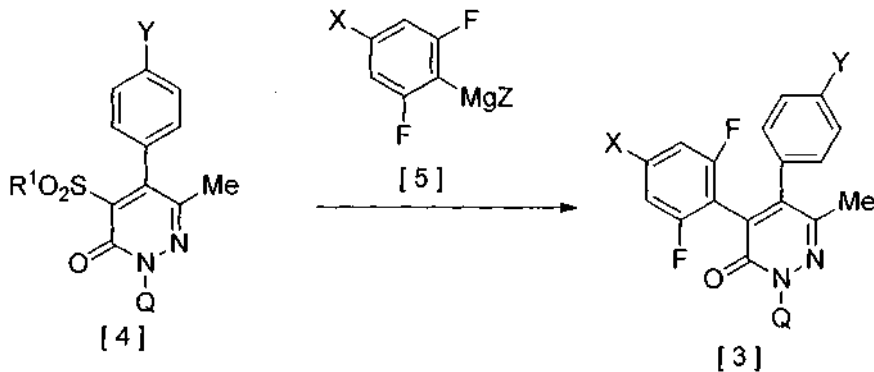
10 compuestos, en los que X es un átomo de hidrógeno en la Fórmula [5].

A continuación, se describirá cada etapa del método de la presente invención. En la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

(Método de producción 1)

15 A continuación, se describirá la etapa para producir un Compuesto [3].

El Compuesto [3] puede producirse mediante la reacción de un Compuesto [4] con un Compuesto [5]



20 en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

25 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos, tales como tolueno y xileno, éteres, tales como tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter y etilenglicol dimetil éter, y mezclas de los mismos.

30 La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -20 a 30 °C, y más preferentemente en el intervalo de 0 a 5 °C. El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 100 horas.

La cantidad del Compuesto [5] usada en la reacción es una proporción de normalmente 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 1,2 moles, basada en 1 mol del Compuesto [4].

35 Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción se mezcla con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y después el precipitado se recoge mediante filtración, o se extrae con un disolvente orgánico, y la capa orgánica resultante se somete a operaciones, tales como secado y concentración, mediante las que puede aislarse el Compuesto [3]. El Compuesto [3] aislado también puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía en columna, recristalización o similares.

40 (Método de producción 2)

A continuación, se describirá la etapa para producir un Compuesto [2] a partir de un Compuesto [3].

45 El Compuesto [2] puede producirse mediante la desprotección del Compuesto [3]



en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

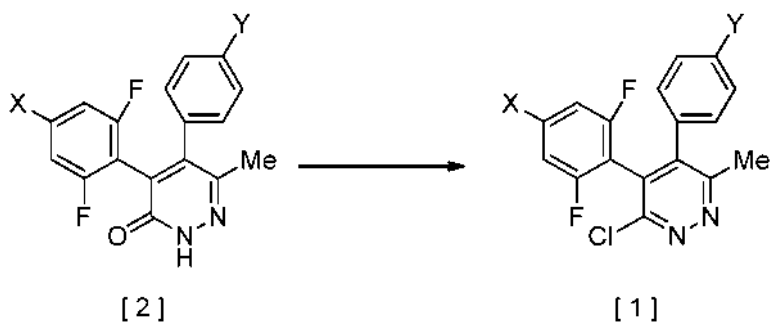
- 5 El Compuesto [2] puede producirse mediante la desprotección del Compuesto [3], según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry 4th. WILEY INTERSCIENCE, y el Journal of Heterocyclic chemistry. 2003, 203, y similares.

(Método de producción 3)

10

A continuación, se describirá la etapa para producir un Compuesto [1] a partir de un Compuesto [2].

El Compuesto [1] puede producirse mediante la reacción del Compuesto [2] con un agente de cloración



15

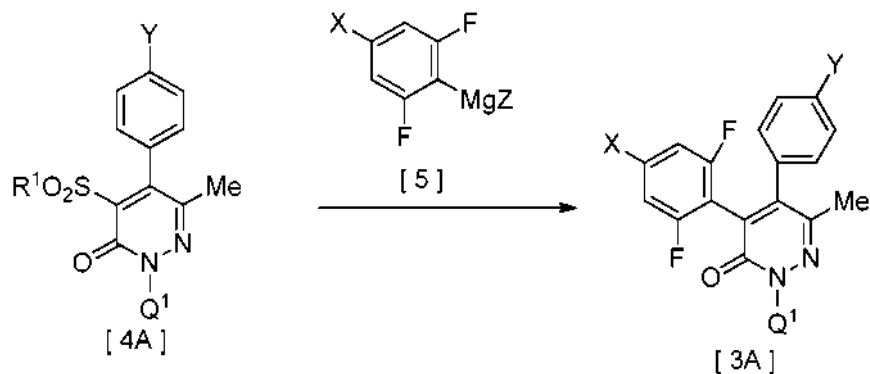
en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

- 20 La reacción puede llevarse a cabo según el método descrito en el documento US 7.569.518. (Método de producción 4)

A continuación, se describirá la etapa para producir un Compuesto [3A] a partir de un Compuesto [4A].

25

El Compuesto [3A] puede producirse mediante la reacción del Compuesto [4A] con un Compuesto [5]



en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

El Compuesto [3A] puede producirse, según el Método de producción 1, mediante el reemplazo del Compuesto [4] por el Compuesto [4A].

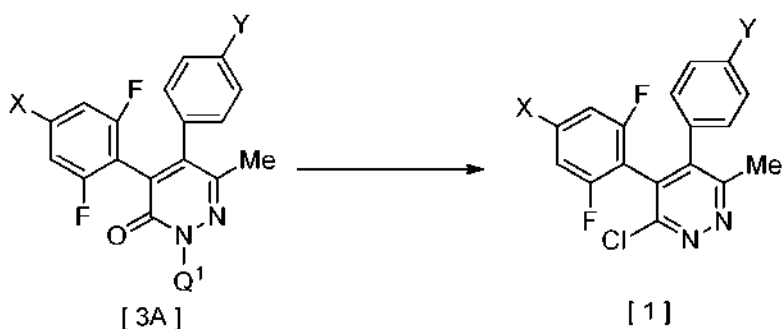
(Método de producción 5)

5

A continuación, se describirá la etapa para producir un Compuesto [1] a partir de un Compuesto [3A].

El Compuesto [1] puede producirse mediante la mezcla del Compuesto [3A] con una amina secundaria para permitir una desprotección de Q¹ y después la adición de un agente de cloración al producto resultante

10



en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

15 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, éteres, tales como tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter y etilenglicol dimetil éter, y mezclas de los mismos.

20 La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de 20 a 150 °C, y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 100 horas.

Los ejemplos de la amina secundaria incluyen aminas de cadena, tales como dimetilamina, dietilamina y diisopropilamina, y aminas cíclicas, tales como pirrolidina, piperidina, morfolina, imidazol y 1,2,4-triazol, y entre estas, se prefieren las aminas cíclicas y, particularmente, se prefieren la piperidina y la morfolina.

25

La cantidad de uso de la amina secundaria es una proporción de 1 a 2 moles y preferentemente de 1 a 1,2 moles, basada en 1 mol del Compuesto [3A].

30 Los ejemplos del agente de cloración incluyen oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, fosgeno y las mezclas de los mismos, y se prefiere el oxiclورو de fósforo.

La cantidad de uso del agente de cloración es una proporción de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 moles, y más preferentemente de 1 a 1,1 moles, basada en 1 mol del Compuesto [3A].

35 Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción se mezcla con agua o una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después el precipitado se recoge mediante filtración, o se extrae con un disolvente orgánico, y la capa orgánica resultante se somete a operaciones, tales como secado y concentración, mediante las que puede aislarse el Compuesto [1]. El Compuesto [1] aislado también puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía en columna, recristalización o similares.

40

(Método de producción de referencia 1)

A continuación, se describirá la etapa para producir un Compuesto [4].

45 El Compuesto [4] puede producirse mediante la protección de un átomo de nitrógeno de un compuesto representado por la Fórmula [6]:

(DMAP), y mezclas de los mismos.

La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -20 a 100 °C, y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 100 horas.

5 La cantidad de uso del Compuesto [7] es una proporción de 1 a 2 moles y preferentemente de 1 a 1,2 moles en el aspecto de coste, basada en 1 mol del Compuesto [6].

10 La cantidad de uso de la base es una proporción de 1 a 100 moles y preferentemente de 1 a 1,2 moles, basada en 1 mol del Compuesto [6].

15 Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción se mezcla con agua o se mezcla con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y se neutraliza, y después se extrae con un disolvente orgánico, y la capa orgánica resultante se somete a operaciones, tales como secado y concentración, mediante las que puede aislarse el Compuesto [4]. El Compuesto [4] aislado también puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía en columna, recristalización o similares.

20 Un compuesto, en el que Q es un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo B, en el Compuesto [4], puede producirse mediante la reacción de un cloruro de bencilo, tal como cloruro de bencilo, cloruro de metilbencilo, cloruro de metoxibencilo, cloruro de dimetoxibencilo o cloruro de nitrobencilo, o un bromuro de bencilo, tal como bromuro de bencilo, bromuro de metilbencilo, bromuro de metoxibencilo, bromuro de dimetoxibencilo o bromuro de nitrobencilo, con el Compuesto [6].

25 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno y cloroformo, éteres, tales como tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter y etilenglicol dimetil éter, disolventes polares apróticos, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, acetona y 2-butanona, alcoholes, tales como metanol, y mezclas de los mismos.

30 La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen hidruros de un metal alcalino, tales como hidruro de sodio, hidróxidos de un metal alcalino, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, sales inorgánicas, tales como carbonatos de un metal alcalino, tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio, y sales orgánicas, tales como trietilamina, piridina y dimetilaminilina.

35 La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -20 °C al punto de ebullición del disolvente, y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 100 horas.

40 La cantidad de uso del cloruro de bencilo o bromuro de bencilo es una proporción de 1 a 10 moles y preferentemente de 1 a 1,2 moles, basada en 1 mol del Compuesto [6].

La cantidad de uso de la base es una proporción de 1 a 100 moles y preferentemente de 1 a 1,2 moles, basada en 1 mol del Compuesto [6].

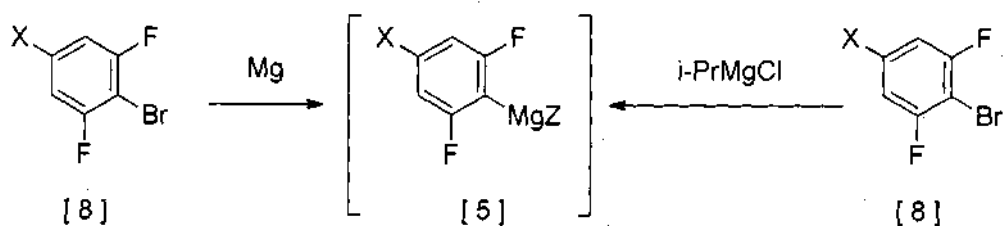
45 Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción se mezcla con agua o se mezcla con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y se neutraliza, y después se extrae con un disolvente orgánico, y la capa orgánica resultante se somete a operaciones, tales como secado y concentración, mediante las que puede aislarse el Compuesto [6]. El Compuesto [6] aislado también puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía en columna, recristalización o similares.

50 El Compuesto [6] puede producirse, según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento US 2009/156608.

(Método de producción de referencia 2)

55 A continuación, se describirá la etapa para producir un Compuesto [5].

60 El Compuesto [5] puede producirse mediante un método conocido, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto representado por la Fórmula [8] (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto [8]) con magnesio (Mg) o cloruro de isopropil magnesio (i-PrMgCl)



en la que i-Pr representa un grupo isopropilo y Z tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 El Compuesto [5] puede usarse para la siguiente etapa, sin aislarse ni purificarse.

La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter y etilenglicol dimetil éter, hidrocarburos, tales como tolueno y xileno, y mezclas de los mismos.

10 La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -20 a 30 °C, y preferentemente de 0 a 5 °C y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 100 horas.

15 La cantidad de uso de Mg es una proporción de 1 a 1,5 moles y preferentemente de 1 a 1,05 moles, basada en 1 mol del Compuesto [8].

Cuando se usa Mg en la reacción, se añade preferentemente 1,2-dibromoetano o similares como iniciador de la reacción, y la cantidad de uso del mismo es preferentemente una proporción de 0,001 a 0,01 moles, basada en 1 mol del Compuesto [8].

20 Cuando se usa Mg en la reacción, el disolvente es preferentemente éteres, tales como tetrahidrofurano.

La cantidad de uso del cloruro de isopropil magnesio usada está normalmente en el intervalo de 1 a 1,5 moles y más preferentemente en el intervalo de 1 a 1,05 moles, basada en 1 mol del Compuesto [8].

25 Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se ilustrará adicionalmente con detalle mediante ejemplos.

30 Los símbolos en el presente documento representan los siguientes significados.

Ms representa un grupo metano sulfonilo.

35 Ts representa un grupo 4-tolilsulfonilo.

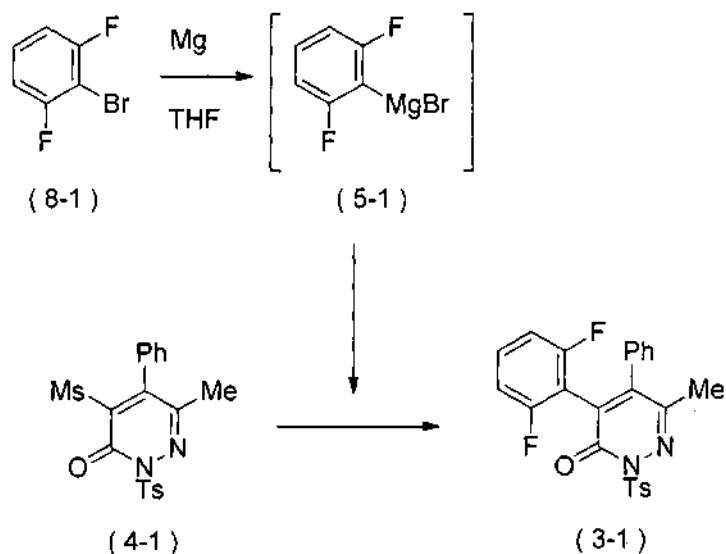
Ph representa un grupo fenilo.

Bn representa un grupo bencilo.

40 MTBE representa un terc-butil metil éter.

THF representa tetrahidrofurano.

45 Ejemplo 1



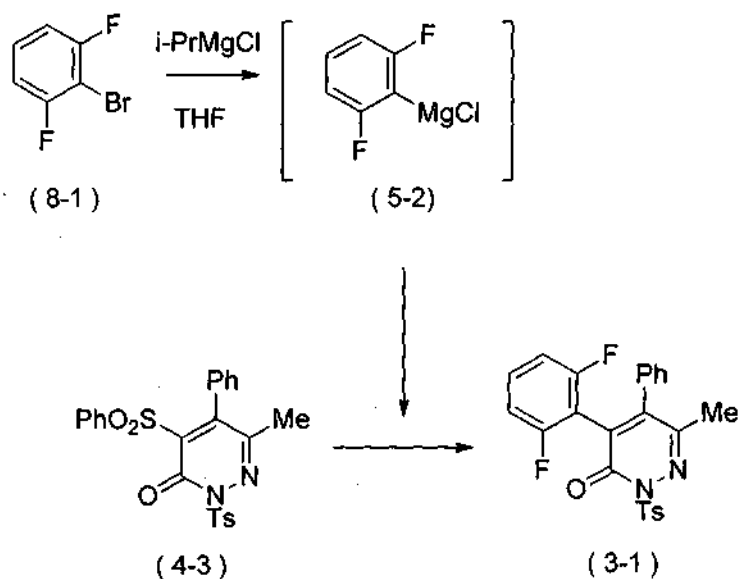
En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0,3 g de Mg y 15 ml de THF y se agitaron a 0 °C. A la mezcla se añadieron la cantidad total de solución de 0,08 g de 1,2-dibromoetano en 0,5 ml de THF y 1,5 ml de solución de 2,0 g de 1-bromo-2,6-difluorobenceno en 10,0 ml de THF (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (8-1)). Después de 5 minutos, se añadieron adicionalmente 2,5 ml de la solución del Compuesto (8-1). Después de agitar la mezcla durante un momento, se añadió gota a gota la cantidad de residuo de la solución del Compuesto (8-1), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Una solución de bromuro de 2,6-difluorofenilmagnesio preparada anteriormente (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (5-1)) se transfirió a un embudo de goteo mantenido a 0 °C.

En otro recipiente de reacción, se mezclaron 4,0 g de 4-metanosulfonyl-6-metil-5-fenil-2-(4-tolilsulfonyl)-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (4-1)) y 10,0 ml de THF y se agitaron a 0 °C. Al mismo se añadió gota a gota una solución del Compuesto (5-1) durante aproximadamente 15 minutos, y la mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se volvió hasta temperatura ambiente, y después se añadieron el 10 % de ácido clorhídrico y hexano. La mezcla se agitó intensamente y después se filtró. La sustancia en el papel de filtro se lavó secuencialmente con agua, MTBE y hexano, y la sustancia en el papel de filtro se secó a presión reducida a 50 °C, hasta obtener 4,0 g (rendimiento del 92 %) de 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenil-2-(4-tolilsulfonyl)-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (3-1)) como sólido de color blanco.

Compuesto (3-1)

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,12 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,29-7,24 (3H, m), 7,19-7,11 (1H, m), 7,07-7,03 (2H, m), 6,70 (2H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 2,45 (3H, s), 2,23 (3H, s).

25 Ejemplo 2

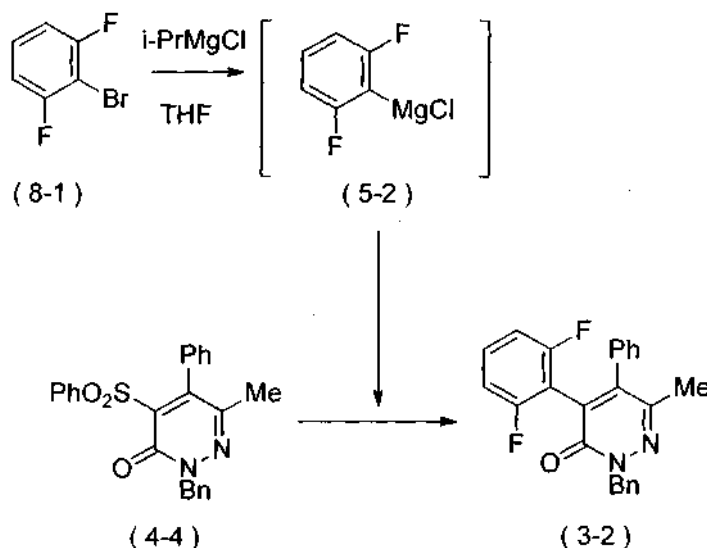


Experimento 1: una solución de 105 mg del Compuesto (8-1) en 1,0 ml de THF se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,3 ml de solución de THF-cloruro de isopropilmagnesio 2 M, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora hasta preparar una solución de cloruro de 2,6-difluorofenilmagnesio (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (5-2)), y después se mantuvo la solución a 0 °C.

Experimento 2: una solución de 105 mg del Compuesto (8-1) en 1,0 ml de THF se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,3 ml de solución de THF-cloruro de isopropilmagnesio 2 M, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora hasta preparar una solución del Compuesto (5-2), y después se mantuvo la solución a 0 °C.

En otro recipiente de reacción, una mezcla de 200 mg de 6-metil-5-fenil-4-fenilsulfonil-2-(4-tolilsulfonil)-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (4-3)) y 1,0 ml de THF se agitaron a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió la cantidad total de la solución del Compuesto (5-2) preparada en el Experimento 1. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas, después se añadió la cantidad total de la solución del Compuesto (5-2) preparada en el Experimento 2, y se agitó la mezcla durante 1 hora más. Se añadieron ácido clorhídrico, MTBE y acetato de etilo a la mezcla, y se lavó la capa orgánica separada con salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el rendimiento del Compuesto (3-1) obtenido mediante cuantificación de LC-IS (patrón interno) fue de aproximadamente el 100 %.

Ejemplo 3



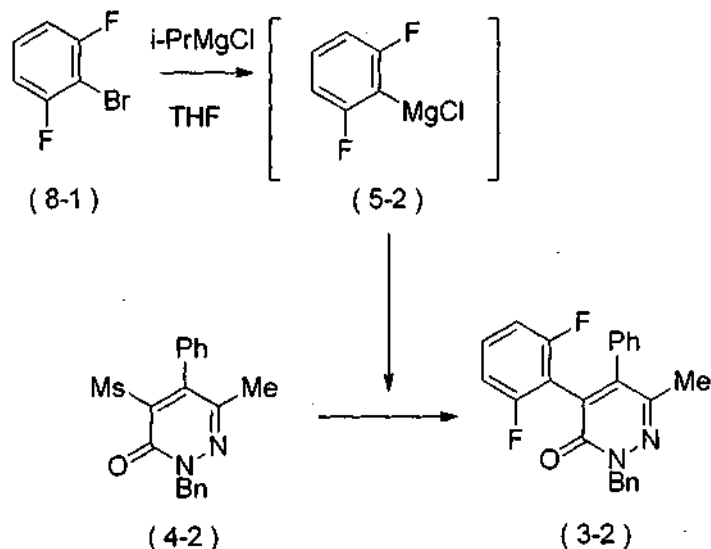
Experimento 1: una solución de 108 mg del Compuesto (8-1) en 1,0 ml de THF se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,3 ml de solución de THF-cloruro de isopropilmagnesio 2 M, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora hasta preparar una solución del Compuesto (5-2), y después se mantuvo la solución a 0 °C.

Experimento 2: una solución de 108 mg del Compuesto (8-1) en 1,0 ml de THF se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,3 ml de solución de THF-cloruro de isopropilmagnesio 2 M, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora hasta preparar una solución del Compuesto (5-2), y después se mantuvo la solución a 0 °C.

En otro recipiente de reacción, una mezcla de 200 mg de 2-bencil-6-metil-5-fenil-4-fenilsulfonil-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (4-4)) y 1,0 ml de THF se agitaron a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió la cantidad total de una solución del Compuesto (5-2) preparada en el Experimento 1. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas, y después se añadió la cantidad total de la solución del Compuesto (5-2) preparada en el Experimento 2, y se agitó la mezcla durante 1 hora más. Se añadieron ácido clorhídrico y acetato de etilo a la mezcla, se extrajo la capa acuosa separada con acetato de etilo, y después se mezcló la capa orgánica, y se lavó con salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el rendimiento de 2-bencil-4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenil-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (3-2)) obtenido mediante cuantificación de LC-IS fue del 96 %.

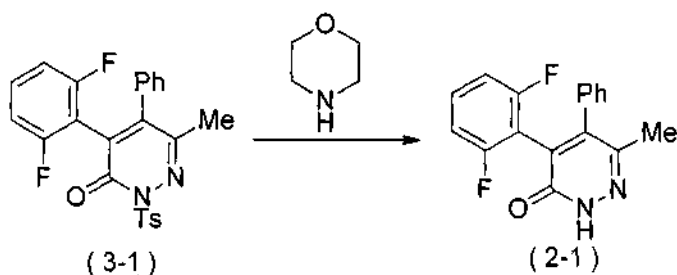
RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,55 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,39-7,31 (3H, m), 7,26-7,25 (3H, m), 7,16-7,14 (1H, m), 7,08-7,07 (2H, m), 6,73 (2H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 5,39 (2H, s), 2,12 (3H, s).

Ejemplo 4



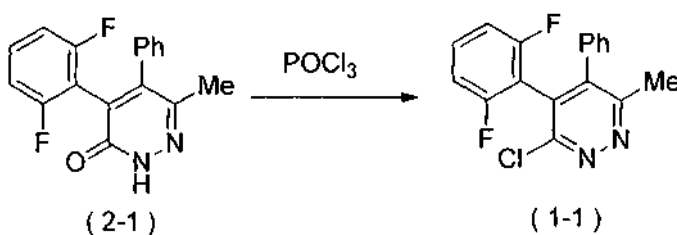
- 5 Una solución de 0,3 g del Compuesto (8-1) en 4,0 ml de THF se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,8 ml de solución de THF-cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M, y después se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadieron 0,5 g de 2-bencil-4-metanosulfonil-6-metil-5-fenil-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (4-2)), y se agitó la mezcla durante 16 horas más. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 1 N, después la mezcla se volvió hasta temperatura ambiente, y se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 N y 30 ml de agua, y después se extrajo la mezcla dos veces con 60 ml de acetato de etilo. Los extractos se mezclaron, y se concentraron a presión reducida, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo) hasta obtener 309 mg del Compuesto (3-2) (rendimiento del 60 %).

15 Ejemplo 5



- 20 Una mezcla de 235 mg del Compuesto (3-1), 56 mg de morfolina y 856 mg de tolueno se calentaron y agitaron a 50 °C durante 2,5 horas, a 80 °C durante 4 horas y a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se añadieron 1,0 ml de hexano, y la mezcla se filtró. El residuo se lavó con hexano, y después se secó a presión reducida, hasta obtener 227 mg de un sólido de color blanco. Basándose en RMN-¹H, el rendimiento del Compuesto (2-1) fue del 74 %.

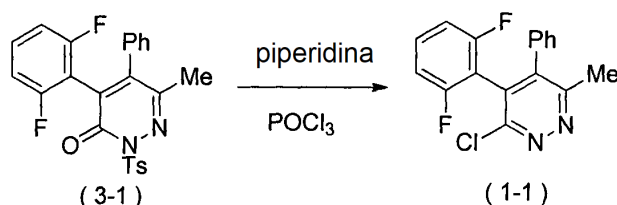
25 Ejemplo 6



- 30 Una mezcla de 136 mg de 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenil-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (2-1)) y 865 mg de tolueno se calentaron y agitaron a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 0,1 ml de oxiclورو de fósforo. La mezcla se calentó y agitó durante 4,5

horas más, y después se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio y acetato de etilo a la mezcla. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se sometió a cuantificación de LC-IS, y se encontró que el rendimiento del Compuesto (1-1) fue del 85 %.

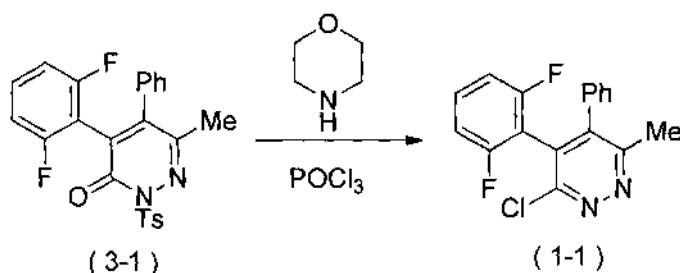
5

Ejemplo 7

- 10 Una mezcla de 2,0 g del Compuesto (3-1), 399 mg de piperidina y 10,0 g de tolueno se calentaron y agitaron a 100 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A la misma, se añadieron 0,4 ml de oxiclورو de fósforo, y la mezcla se calentó y agitó a 100 °C durante 9 horas. Se añadieron 0,1 ml de oxiclورو de fósforo a 100 °C a la mezcla, y se calentó adicionalmente la mezcla y se agitó a 100 °C durante 4 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 9,4 g de una solución acuosa
- 15 al 10 % de hidróxido de sodio para separar la mezcla. La capa acuosa se extrajo con tolueno, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y el rendimiento de 3-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenilpiridazina (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (1-1)) obtenido mediante cuantificación de LC-IS fue del 80 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida hasta obtener 2,5 g de producto en bruto. El producto en bruto
- 20 se recrystalizó a partir del metanol-MTBE hasta obtener 0,7 g de la materia objeto. Rendimiento: 51 %. Además, el filtrado se concentró a presión reducida hasta obtener 1,6 g de residuo (rendimiento del 29 % mediante cuantificación de LC-IS).

Ejemplo 8

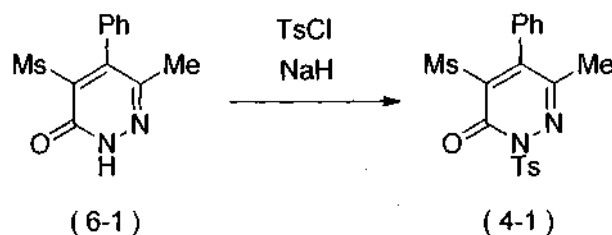
25



- Una mezcla de 202 mg del Compuesto (3-1), 41 mg de morfolina y 1,0 g de tolueno se calentaron y agitaron a 100 °C durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno, y después se añadieron 0,2 ml de una solución de morfolina/tolueno al 3 %, y la mezcla se calentó adicionalmente y agitó a 100 °C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron 0,05 ml de oxiclورو de fósforo. Adicionalmente, la mezcla se calentó y agitó a 100 °C durante 7 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió acetonitrilo, y después se sometió la mezcla de reacción a cuantificación de LC-IS. Se encontró que el rendimiento del Compuesto (1-1) fue del 80 %.

35

Ejemplo de referencia 1

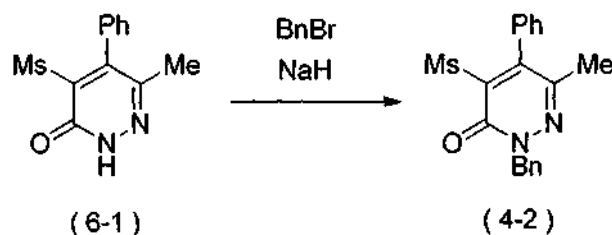


En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 16 g de hidruro de sodio al 55 % y 870 g de THF en una atmósfera de nitrógeno y se agitaron. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 87 g de 4-metanosulfonyl-6-metil-5-fenil-2H-piridazin-3-ona (De aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (6-1)), seguido de 73 g de cloruro de tosilo, y después se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 88 g de ácido clorhídrico 1 N, y después se concentró la mezcla a presión reducida. Al residuo se añadieron 2 kg de agua y 7 kg de acetato de etilo para separar la mezcla, y la capa orgánica se lavó con 1 kg de salina saturada. La capa orgánica se concentró a presión reducida, se añadieron 412 g de etanol a la misma, se agitó la mezcla y después se filtró, y después se lavó la sustancia en el papel de filtro con 412 g de etanol. El residuo resultante se secó a presión reducida hasta obtener 131 g del Compuesto (4-1) (rendimiento del 95 %).

Compuesto (4-1)

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,11 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,47-7,45 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,16-7,14 (2H, m), 3,28 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,09 (3H, s).

Ejemplo de referencia 2

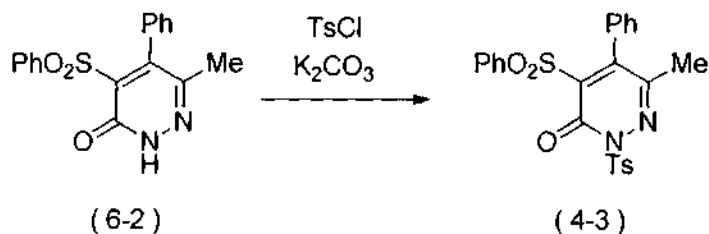


En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron y agitaron 18 g de hidruro de sodio al 55 % y 950 g de DMF (N,N-dimetilformamida). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron poco a poco 97 g del Compuesto (6-1), posteriormente, se añadieron gota a gota 72 g de bromuro de bencilo, y después se agitó la mezcla durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 73 g de ácido clorhídrico 1 N, y 1,7 kg de acetato de etilo y 1,0 kg de agua se añadieron adicionalmente para separar la mezcla. La capa acuosa se extrajo dos veces con 1 l de acetato de etilo, y las capas orgánicas se mezclaron, se lavaron con 1 l de salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a presión reducida. Al residuo concentrado se añadieron 524 g de etanol y 53 g de cloroformo, y la mezcla se calentó hasta 80 °C, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, y la sustancia en el papel de filtro se lavó dos veces con 128 g de etanol, y después la sustancia en el papel del filtro se secó a presión reducida hasta obtener 112 g del Compuesto (4-2) (rendimiento del 86 %).

Compuesto (4-2)

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,53 (2H, d, J = 7,1Hz), 7,46-7,44 (3H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,17-7,14 (2H, m), 5,37 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,02 (3H, s).

Ejemplo de referencia 3



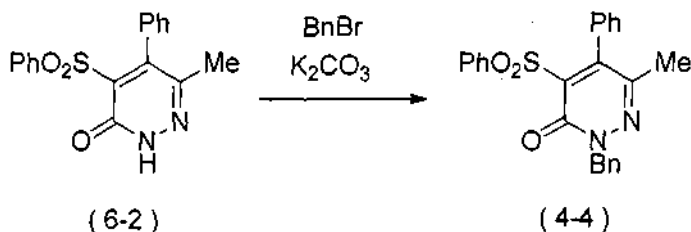
Una mezcla de 2,0 g de 6-metil-5-fenil-4-fenilsulfonyl-2H-piridazin-3-ona (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (6-2)), 1,4 g de cloruro de tosilo, 1,1 g de carbonato de potasio y 10 g de acetonitrilo se calentó y agitó a 80 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadieron agua y MTBE a la mezcla. La capa orgánica separada se lavó con salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida hasta obtener 2,6 g del Compuesto (4-3). Rendimiento: 89 %.

Compuesto (4-3)

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,03 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,53-7,49 (3H, m), 7,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20-7,16 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,04 (3H, s).

Ejemplo de referencia 4

5

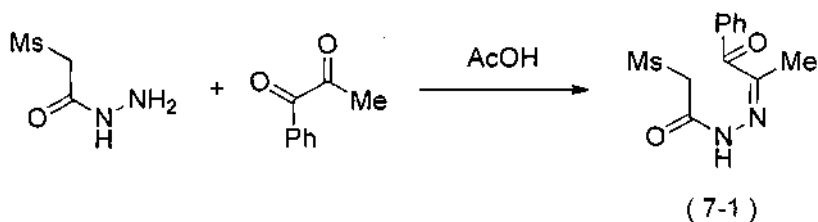


Una mezcla de 2,0 g del Compuesto (6-2), 1,0 g de carbonato de potasio, 10 g de metanol y 1,4 g de bromuro de bencilo se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas, y después se añadieron MTBE, agua y acetato de etilo a la mezcla para separar una capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida hasta obtener 2,9 g de producto en bruto. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-MTBE) hasta obtener 1,5 g del Compuesto (4-4) (rendimiento del 43 %).

10

15 Compuesto (4-4) RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,00-7,97 (2H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,52-7,47 (5H, m), 7,41-7,37 (2H, m), 7,32-7,27 (3H, m), 7,22 (2H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 5,25 (2H, s), 1,97 (3H, s).

Ejemplo de referencia 5



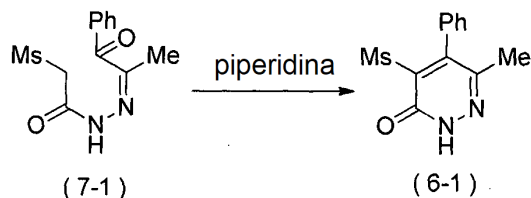
20

A la mezcla de 190 ml de etanol, se añadieron 30,0 g de 2-metanosulfonilacetilhidrazida y 32,1 g de 1-fenilpropano-1,2-diona, 23,7 g de ácido acético a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y después el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El residuo filtrado se lavó con etanol, obteniendo de este modo 50,5 g (rendimiento del 90 %) de 1-metil-2-oxo-2-feniletilidhidrazida de ácido 2-metanosulfonilacético (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (7-1)).

25

30 Compuesto (7-1) RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,23 (3H, s), 3,11 (3H, s), 4,35 (2H, s), 7,46-7,50 (2H, m), 7,56-7,58 (1H, m), 7,94-7,61 (2H, m), 9,23 (1H, m).

Ejemplo de referencia 6



35

Una mezcla de 4,6 ml de tolueno 564 mg del Compuesto (7-1), 85 mg de piperidina se añadió a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas, y después se enfrió. A la misma, se añadió ácido clorhídrico diluido, y después se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano-acetato de etilo) hasta obtener 481 mg del Compuesto (6-1) (rendimiento del 91 %).

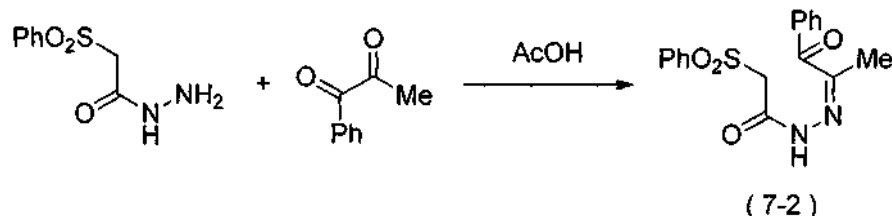
40

Compuesto (6-1)

RMN-¹H (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,04 (3H, s), 3,36 (3H, s), 7,18-7,21 (2H, m), 7,46-7,52 (3H, m), 11,61 (1H, a).

Ejemplo de referencia 7

5



Experimento 1: una mezcla de 321 mg de hidrazida de ácido 2-fenilsulfonilacético, 206 mg de 1-fenilpropano-1,2-diona, 186 mg de ácido acético y 1,0 g de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Experimento 2: una mezcla de 322 mg de hidrazida de ácido 2-fenilsulfonilacético, 201 mg de 1-fenilpropano-1,2-diona, 11 mg de ácido acético y 1,0 g de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

10

Las mezclas de reacción del Experimento 1 y del Experimento 2 se combinaron, y el ácido acético se retiró mediante azeótropo de tolueno (se llevaron a cabo operaciones de adición de tolueno y concentración de la mezcla a presión reducida tres veces), y después se concentró la mezcla a presión reducida hasta obtener 0,95 g (pureza de LC del 88 %) de 1-metil-2-oxo-2-feniletilidenhidrazida de ácido 2-fenilsulfonilacético (de aquí en adelante en el presente documento descrito como Compuesto (7-2)). Rendimiento: 89 % incluyendo pureza de LC como el contenido.

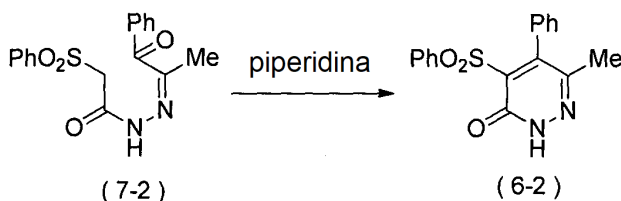
15

Compuesto (7-2)

RMN-¹H (CDCl₃TMS) δ: 8,95 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,82 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,68-7,50 (2H, m), 7,51 (4H, td, J = 7,5, 3,7 Hz), 4,48 (2H, s), 2,14 (3H, s).

20

Ejemplo de referencia 8



25

Una mezcla de 10 g del Compuesto (7-2), 2,7 g de piperidina y 31 g de tolueno se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 40 °C, se añadieron 20 ml de agua, y 20 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio, y 20 ml de tolueno para separar la mezcla. La capa orgánica se extrajo con 20 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio, y la acuosa se combinó, y después se añadió ácido clorhídrico concentrado al tiempo que se agitaba. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y el residuo se lavó secuencialmente con agua y hexano, y se secó a presión reducida hasta obtener 9,35 g del Compuesto (6-2). Rendimiento: 98 %.

30

Compuesto (6-2)

RMN-¹H (CDCl₃TMS) δ: 10,62 (1H, s a), 8,01-7,98 (2H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,55-7,48 (5H, m), 7,24 (2H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 1,99 (3H, s).

35

Ejemplo de referencia 9

El Compuesto (1-1) (15 g) de solución de tolueno (35 g) se añadió a agua (48 g) y se calentó hasta 90 °C para retirar tolueno como mezcla azeotrópica de agua y tolueno. Después de finalizar la retirada de tolueno, la suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó a 40 °C a presión reducida. El ensayo de PXRD de los sólidos precipitados indicó la Forma 1 en fase pura.

40

Ejemplo de referencia 10

El Compuesto (1-1) (15 g) de solución de xileno (45 g) se calentó hasta 100 °C para formar una solución y se añadió lentamente n-heptano (30 g) a la misma a 100 °C. La solución se enfrió hasta 5 °C y se agitó durante una hora. La suspensión se filtró y lavó con n-heptano en xileno (50 % en peso). El precipitado se secó a 40 °C a presión

45

reducida. El ensayo de PXRD de los sólidos precipitados indicó la Forma 1 en fase pura.

Ejemplo de referencia 11

- 5 El Compuesto (1-1) se combinó con 5 veces el peso de metanol y se mezcló a 63 °C durante 0,3 horas hasta formar una solución. La solución se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 1,5 horas. La suspensión se filtró y se lavó con metanol. Los precipitados se secaron a 50 °C. El ensayo de DSC/TG y PXRD de los sólidos precipitados indicaron la Forma 1 en fase pura. Las Figuras 1 y 2 son gráficos de los datos de las propiedades físicas de la Forma 1. La siguiente tabla muestra la lista de picos del patrón de PXRD de la Forma 1.

10

Pos. [°2Th.]	Intensidad relativa [%]
11,9	47
13,1	86
13,7	100
15,3	31
18,0	41
18,5	32
19,7	55
22,2	41
22,7	100
23,0	68
24,0	40
24,9	48
27,3	36
32,5	27

Ejemplo de referencia 12

- 15 El Compuesto (1-1) (76,2 mg) se combinó con 2 ml de metanol en un vial de 12 ml y se mezcló a 25 °C durante 0,5 horas hasta formar una solución. La solución se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm en un vial de 12 ml limpio. El vial se colocó sin tapar en la parte superior de un bloque de metal a 50 °C, y el disolvente se dejó evaporar durante dos días. El ensayo de DSC/TGA y PXRD de los sólidos precipitados indicaron la Forma 2 en fase pura. Las Figuras 3 y 4 son gráficos de los datos de las propiedades físicas de la Forma 2. La siguiente tabla muestra la lista de picos del patrón de PXRD de la Forma 2.

20

Pos. [°2Th.]	Intensidad relativa [%]
12,3	37
14,7	10
17,9	100
22,1	16
27,0	41

Ejemplo de referencia 13

- 25 El Compuesto (1-1) (260,6 mg) se combinó con 8 ml de metanol en un vial de 12 ml y se mezcló a 25 °C durante 0,5 horas hasta formar una solución. La solución se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm. Una porción (~1 ml) de esta solución se dejó evaporar en un vial de 12 ml tapado holgadamente durante tres días en la parte superior de un bloque de metal a 50 °C. El ensayo de PXRD y DSC de los sólidos precipitados indicó una forma nueva, denominada Forma 3. Las Figuras 5 y 6 son gráficos de los datos de las propiedades físicas de la Forma 3. La siguiente tabla muestra la lista de picos del patrón de PXRD de la Forma 3.

30

Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Intensidad relativa [%]
10,5	100
21,1	16
31,8	15
31,9	6

La Figura 7 muestra que la Forma 1 a 3 son diferentes en el patrón de PXRD, respectivamente.

Instrumentos:

- 5 Difracción de polvo de rayos X (PXRD). Los difractogramas de PXRD se obtuvieron usando el difractómetro PANalytical X'Pert Pro que usa radiación Cu K α (45 kV/40 mA) filtrada con Ni y un detector RTMS (multibanda en tiempo real) X'celeratorTM y un tamaño de paso de 0,02 $^{\circ} 2\theta$.
- 10 Configuración del lado de haces incidentes: rendija de divergencia fija (0,25 $^{\circ}$), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25 $^{\circ}$) y máscara de haces de 10 mm. Configuración del lado de haces difractados: rendija de divergencia fija (0,25 $^{\circ}$) y rendija Soller de 0,04 rad. Las muestras se montaron planas sobre obleas de Si de fondo cero.
- 15 Calorimetría diferencial de barrido (DSC). La DSC se llevó a cabo con un calorímetro diferencial de barrido Q100 de TA Instruments equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado en una purga N2 de 40 ml/min. Los termogramas de DSC se obtuvieron a 15 $^{\circ}$ C/min en bandejas de Al engarzadas. Análisis termogravimétrico (TGA): los termogramas de TGA se obtuvieron con un analizador termogravimétrico Q500 de TA Instruments en una purga N2 de 40 ml/min a 15 $^{\circ}$ C/min en bandejas de Pt o Al.

20

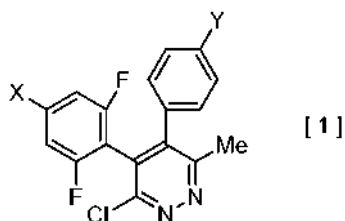
Aplicabilidad industrial

El compuesto de piridazina representado por la Fórmula [1] útil como principio activo de un agente de control de enfermedades de plantas puede producirse según el método de la presente invención.

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un Compuesto [1] representado por la Fórmula [1]



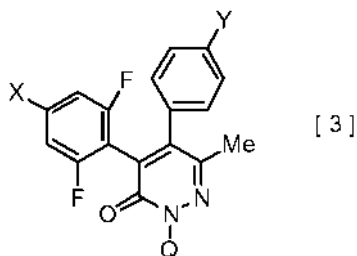
5

en la que

X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, e
 Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, proceso que comprende las etapas de:

10

obtener un compuesto representado por la Fórmula [3]:



15

en la que Q representa un grupo alquilsulfonilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, un grupo arilsulfonilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionados entre Grupo A, o un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionados entre Grupo B,

20

X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, e

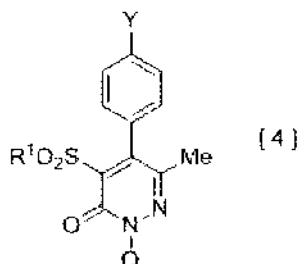
Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo,

Grupo A: un grupo que consiste en grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro,

25

Grupo B: un grupo que consiste en grupos alquilo C1 a C4 opcionalmente halogenados, grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro,

mediante la reacción de un compuesto representado por la Fórmula [4]:

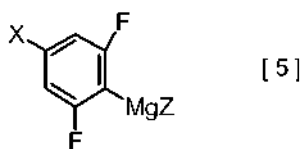


30

en la que R¹ representa un grupo alquilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, o representa un grupo arilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, y Q e Y y Grupo A y Grupo B tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente,

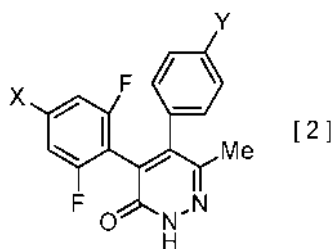
35

con un compuesto representado por la Fórmula [5]:



en la que X tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente y Z representa un átomo de cloro o un átomo de bromo; obtener un compuesto representado por la Fórmula [2]:

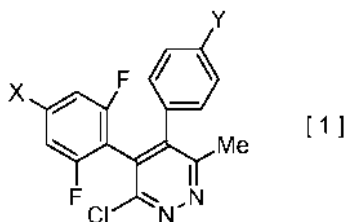
5



en la que X e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, mediante la desprotección del Compuesto [3]; y obtener un compuesto representado por la Fórmula [1] mediante la reacción del Compuesto [2] con un agente de cloración.

10

2. Un método para producir un Compuesto [1] representado por la Fórmula [1]



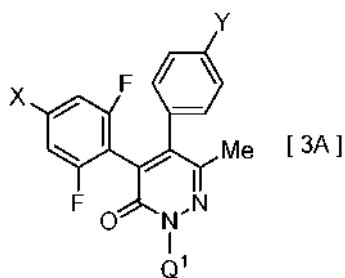
15

en la que

X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, proceso que comprende las etapas de:

20

obtener un compuesto representado por la Fórmula [3A]:



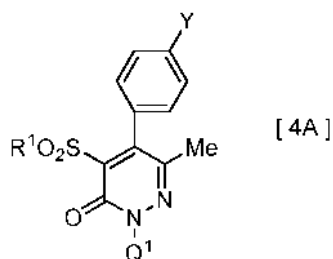
25

en la que X e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, y Q¹ representa un grupo alquilsulfonilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, o representa un grupo arilsulfonilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A,

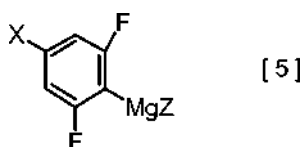
30

Grupo A: un grupo que consiste en grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro,

mediante la reacción de un compuesto representado por la Fórmula [4A]:



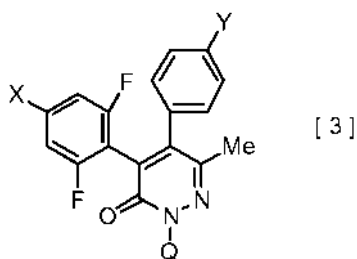
5 en la que R¹, Y y Q¹ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, con un compuesto representado por la Fórmula [5]:



10 en la que X tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente y Z representa un átomo de cloro o un átomo de bromo; y

obtener el Compuesto [1] mediante la mezcla del Compuesto representado por la Fórmula [3A] con una amina secundaria y después la adición de un agente de cloración a la mezcla.

3. Un compuesto representado por la Fórmula [3]:



15 en la que Q representa un grupo alquilsulfonilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, un grupo arilsulfonilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, o un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionados entre Grupo B, X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo,

20 Grupo A: un grupo que consiste en grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro, Grupo B: un grupo que consiste en grupos alquilo C1 a C4 opcionalmente halogenados, grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno y un grupo nitro.

4. Un método para producir un Compuesto [3] representado por la Fórmula [3]:



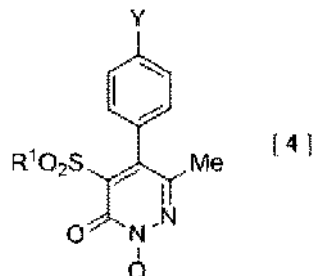
30 en la que Q representa un grupo alquilsulfonilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, un grupo arilsulfonilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, o un grupo bencilo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el anillo de benceno está opcionalmente sustituido con un átomo o un grupo seleccionados entre Grupo B, X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, e Y representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo,

35 Grupo A: un grupo que consiste en grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro,

Grupo B: un grupo que consiste en grupos alquilo C1 a C4 opcionalmente halogenados, grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno o un grupo nitro,

mediante la reacción de un compuesto representado por la Fórmula [4]:

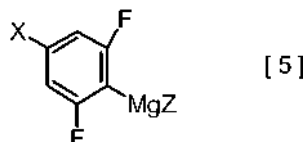
5



en la que R¹ representa un grupo alquilo C1 a C12 opcionalmente halogenado, o representa un grupo arilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionados entre Grupo A, y Q e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente,

10

con un compuesto representado por la Fórmula [5]:

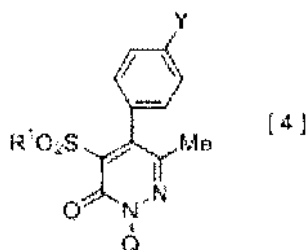


15

en la que X tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, y Z representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

5. Un compuesto representado por la Fórmula [4]:

20

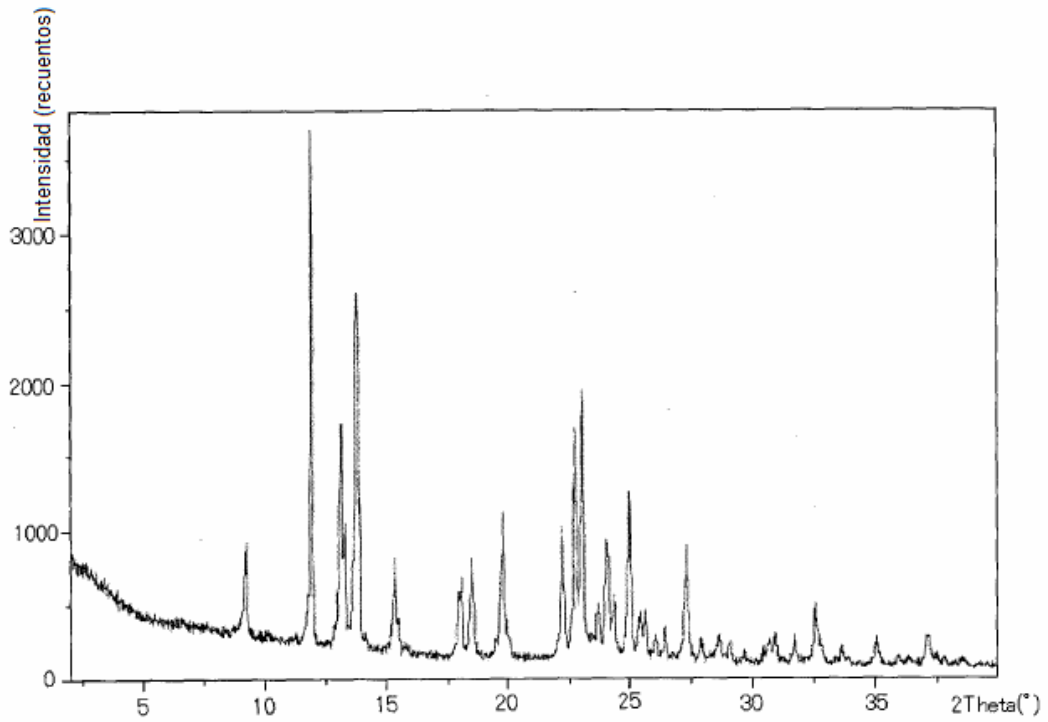


en la que R¹ representa un grupo alquilo C1 a C12 opcionalmente halogenado o representa un grupo arilo C6 a C24 opcionalmente sustituido con al menos un átomo o un grupo seleccionado entre Grupo A, y

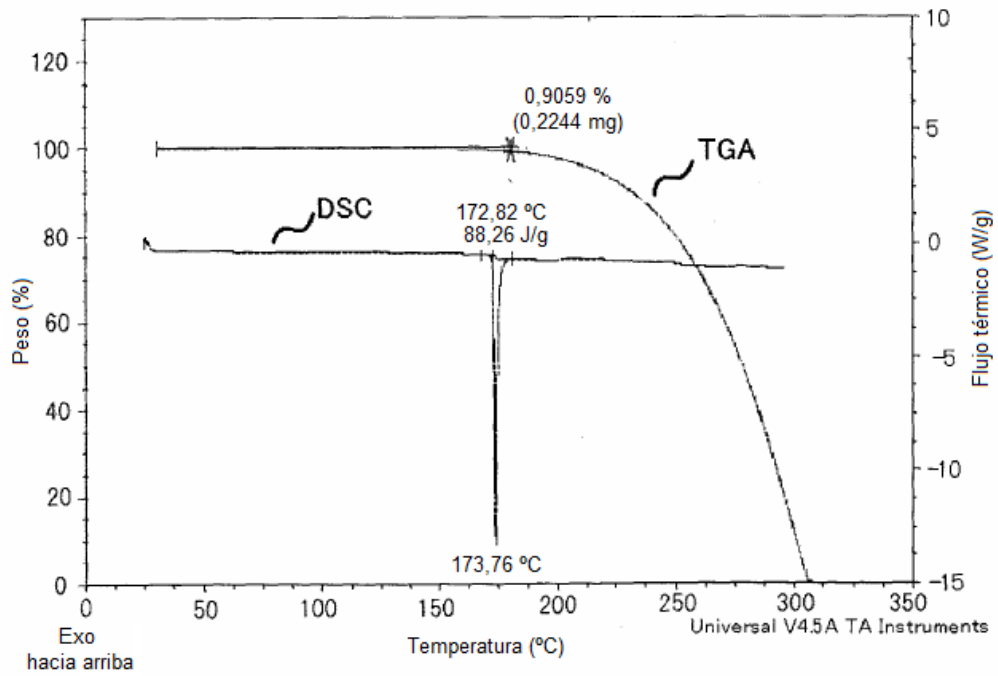
25

Q e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, Grupo A: un grupo que consiste en grupos alcoxi C1 a C4 opcionalmente halogenados, átomos de halógeno y un grupo nitro.

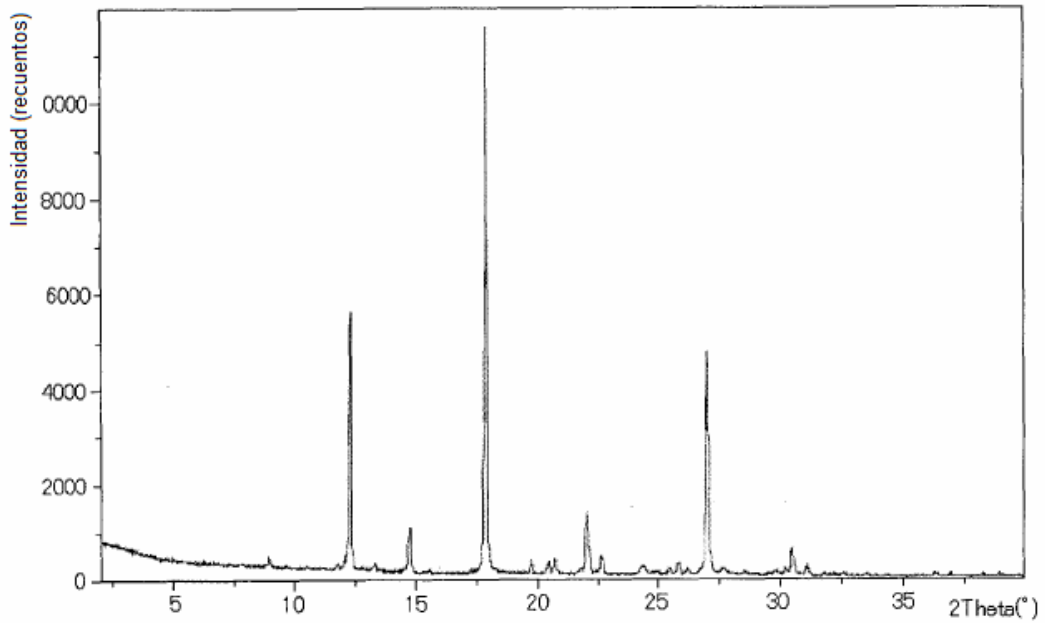
[Fig. 1]



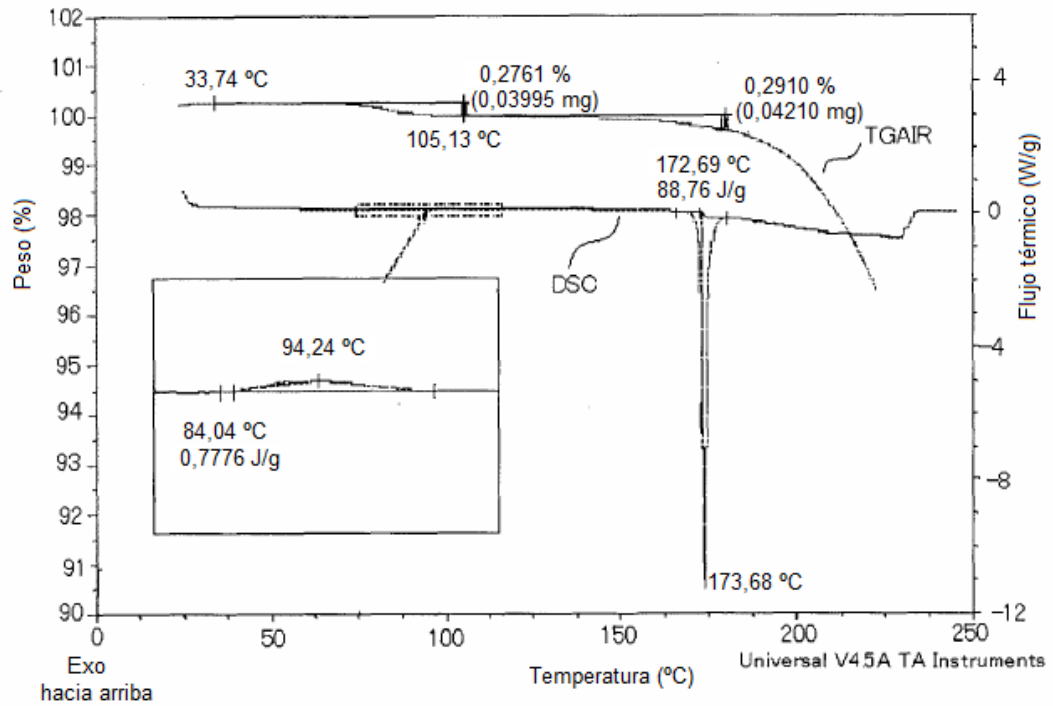
[Fig. 2]



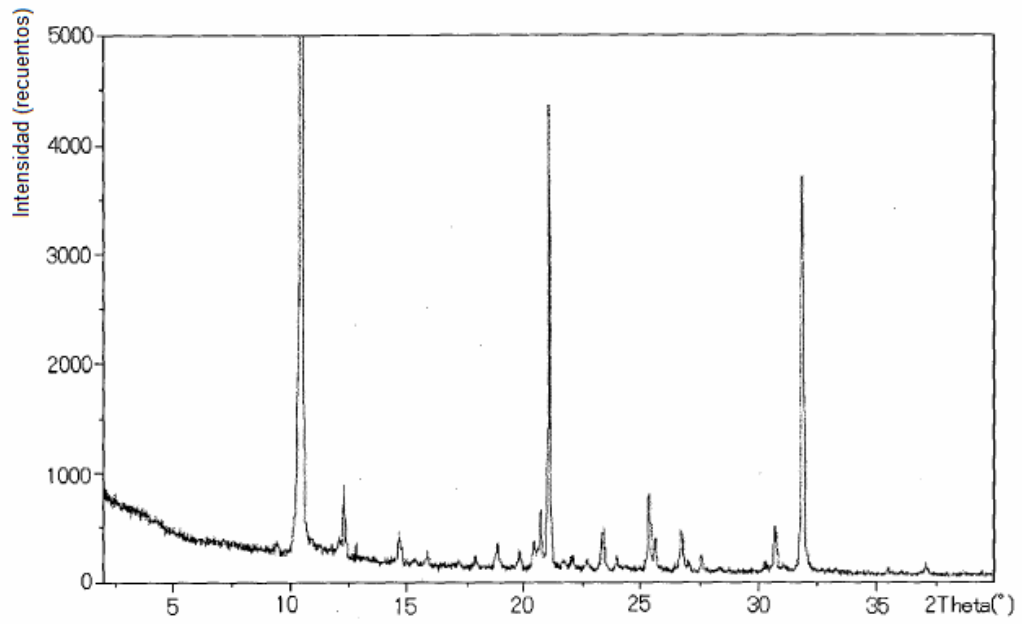
[Fig. 3]



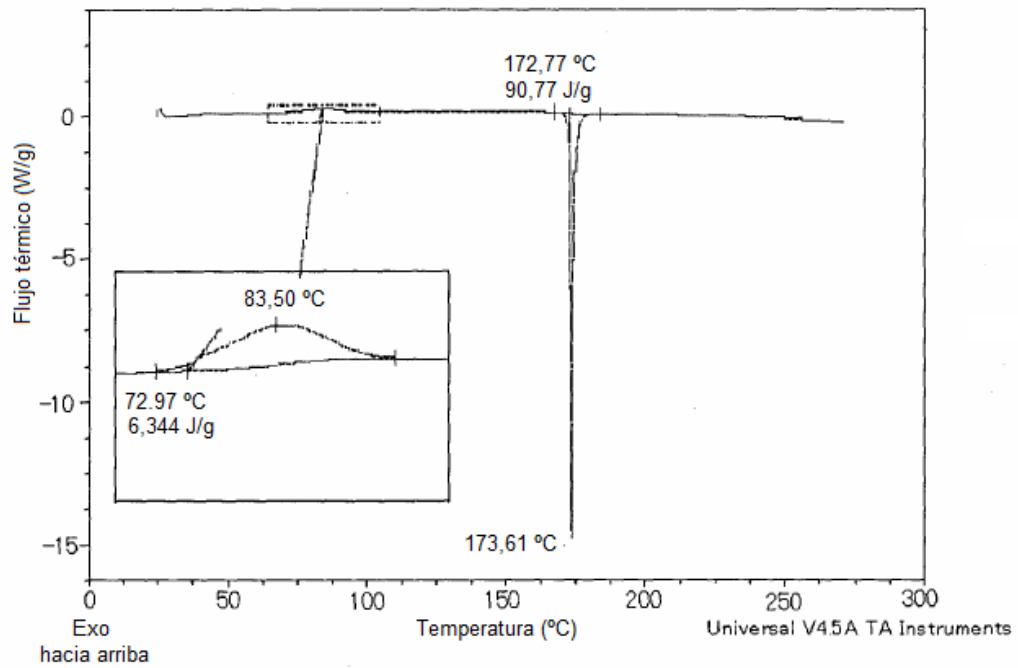
[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]

