



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-62818

54. TÍTULO

compuestos de sulfonilurea de heterociclo
condensado, herbicida que contiene
el mismo y método para controlar maleza
con el mismo

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A01N 47/36

71. SOLICITANTE

Sumitomo Chemical Takeda Agro-co
limited.

DOMICILIO

16-3 - Shinkawa 1-chome - chuō-ku - tok
104-0033 - Japan

74. APODERADO

Dña. Margarita Castellanos Abonda

22. BOGOTÁ, D. C.,

01 - Julio - 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04062010 00000000

Folios: 230

Fecha (AMD): 2004-07-01 13:56:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: PAGO DIVISION DE INVENTOS (COMERCIO)

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SUMITOMO CHEMICAL TAKEDA AGRO
COMPANY, LIMITEDDirección: 16-3, Shinkawa 1-chome, Chuo-ku,
Tokyo 104-0033 - JAPON

Nacionalidad o Domicilio: Tokyo - JAPON

Lugar de Constitución: JAPON

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CARRERA 9 No. 93-09

Teléfono: 610 74 80 Fax: 610 07 06

E-mail: mcastell@impasat.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número 39779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER ANEXO No. 1

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio VER ANEXO No. 1

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2003/000244

Fecha 15/01/2003

Publicación Internacional No. WO 03/081388 A1

Fecha 31/07/2003

⑥

Título (54)

**COMPUESTO DE SULFONILUREA DE HETEROCICLICO CONDENSADO, HERBICIDA, QUE CON-
TIENE EL MISMO Y METODO PARA CONTROLAR MALEZA CON EL MISMO**

⑦

Clasificación Internacional (51)

A01N 47/36

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

JP

(32) Fecha

18/01/2002

28/07/2002

(31) Número de Solicitud

2002-10248

2002-218788

⑨

Comprobante de pago No.

04-47.089

Fecha

Junio 11 de 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

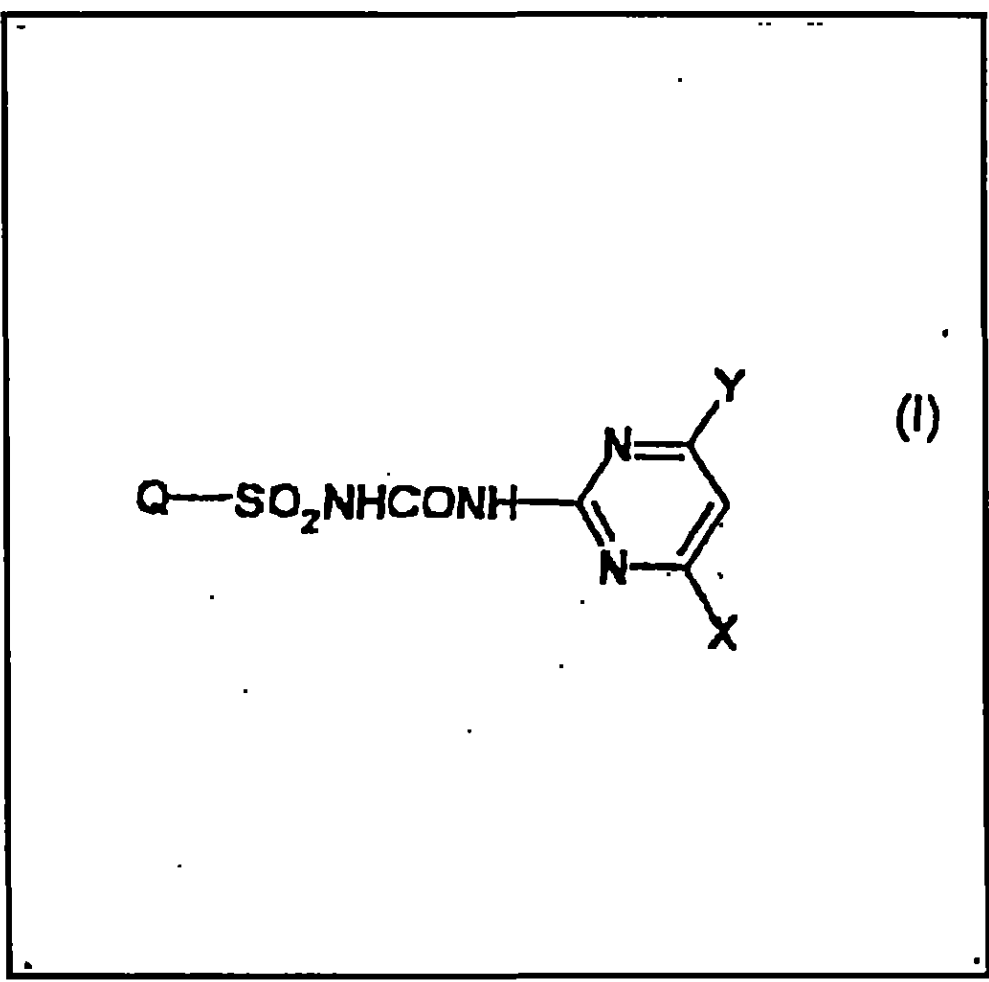
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo hecha a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Formato PCT/IB/306, Notificación del registro del cambio de dirección del solicitante.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
 FIRMA: Margarita Castellanos
 C.C. No. 38.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

01 JUL. 2004

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 8348
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO No. 1

INVENTORES

NOMBRE	DIRECCION	NACIONALIDAD
1. YASUSHI TANAKA	204, Takedakasugahitsu, 7-9, Kasuga 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki - JAPON	JAPONES
2. YUKARI KAJIWARA	B-1103, Shitinakandatsu, 2807-8, Shimoinayoshi, Chiyodamachi, Niiharigun, Ibaraki, JAPON	JAPONES
3. MAKOTO NOGUCHI	A-105, Sultasou, 50, Yamadaminami, Suita-shi, Osaka, JAPON	JAPONES
4. TAKESHI KAJIWARA	B-1103, Shitinakandatsu, 2807-8, Shimoinayoshi, Chiyodamachi, Niiharigun, Ibaraki, JAPON	JAPONES
5. TAKANORI TABUCHI	2698, Oaza, Kamigo, Tsukuba-shi, Ibaraki, JAPON	JAPONES

49284

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04062818 00000000

Folios: 230

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,089
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

Fecha (FMS): 2004-07-01 13:56:34

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Desempeño: 0000 DISTRIBUION DE MUESTRAS CEFACIOMES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HILDA MARIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21263281	11/06/2004	7,434,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年7月31日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/061388 A1

- (51) 国際特許分類: A01N 47/36, C07D 471/04 ✓ ティーナ神立 B-1 1 0 3 Ibaraki (JP). 田端 学典 (TABUCHI, Takasori) [JP/JP]; 〒300-2645 茨城県つくば市大字上郷 2 6 9 8 番地 Ibaraki (JP). ✓
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00244 ✓
- (22) 国際出願日: 2003年1月15日 (15.01.2003) ✓ (74) 代理人: 青山 泰, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, (CO) CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (71) 出願人 (米園を除く全ての指定国について): 住化武田薬品株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL TAKEDA AGRO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-0027 東京都中央区日本橋二丁目 1 3 番 1 0 号 Tokyo (JP). (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア 許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ 許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米園についてのみ): 田中 昌 (TANAKA, Yasuaki) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日 1 丁目 7-9 武田春日ハイツ 2 0 4 号 Ibaraki (JP). 梶原 ゆかり (KAJIWARA, Yukari) [JP/JP]; 〒315-0052 茨城県新治郡千代田町下稲吉 2 6 0 7 番地 8 シティーナ神立 B-1 1 0 3 Ibaraki (JP). 野口 誠 (NOGUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒565-0823 大阪府吹田市山田南 5 0 吹田荘 A-1 0 5 号 Osaka (JP). 梶原 武志 (KAJIWARA, Takeshi) [JP/JP]; 〒315-0052 茨城県新治郡千代田町下稲吉 2 6 0 7 番地 8 シ
- 添付公開書類:
国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC SULFONYLUREA COMPOUND, HERBICIDE CONTAINING THE SAME, AND METHOD OF CONTROLLING WEED WITH THE SAME ✓

(54) 発明の名称: 融合複素環スルホニル尿素化合物、それを含有する除草剤およびそれを用いる雑草の防除方法



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) (wherein Q represents a fused heterocyclic group, and X and Y are the same or different and each represents, optionally halogenated lower alkyl, optionally halogenated lower alkoxy, etc.) or a salt of the compound; a herbicide which contains the compound or salt and is highly effective in controlling weeds having resistance to sulfonylurea herbicides in paddy fields and with which the number of active ingredients

contained in a mixed agent can be reduced; and a method of controlling weeds having resistance to sulfonylurea herbicides which comprises using the herbicide.

[続きあり]

WO 03/061388 A1

DESCRIPTION

CONDENSED HETEROCYCLIC SULFONYL UREA COMPOUND, A HERBICIDE
CONTAINING THE SAME, AND A METHOD FOR WEED CONTROL USING
THE SAME

5

Technical Field

This invention relates to a novel herbicide containing
a fused heterocyclic sulfonylurea compound, a method for
controlling weeds in paddy fields, and a novel fused
10 heterocyclic sulfonylurea compound. This invention relates
in particular to a herbicide which upon application to
paddy-rice plants during or after planting, has extremely
excellent selectivity for paddy-rice plants and exhibits a
strong weeding effect on weeds resistant to sulfonylurea
15 herbicides, a method of controlling sulfonylurea herbicide-
resistant weeds by using the same, and a novel fused
heterocyclic sulfonylurea compound.

Background Art

20 Up to now, a large number of sulfonylurea compounds
for paddy fields have been in practical use, and used
widely and generally as a combined preparation comprising
two or more active ingredients with various kinds of
Gramineae weed killers effective against weeds of the
25 Gramineae family, but in recent years, there appear weeds

resistant to sulfonylurea herbicides such as bensulfuron-methyl, pyrazosulfuron-ethyl and imazosulfuron, and their control becomes problematic.

It is known that weeds resistant to sulfonylurea herbicides are generally cross-resistant to acetolactate synthase (ALS) inhibitors including sulfonylurea herbicides acting on ALS. However, conventional methods for controlling weeds are those methods of adding active ingredients effective against sulfonylurea herbicide-resistant weeds to an existing combined preparation thereby increasing the number of active ingredients in the combined preparation to control the weeds (for example, JP-A 10-287513, JP-A 11-228307 and JP-A 11-349411). Under these circumstances, there is demand for herbicides having a satisfactory effect on weeds resistant to sulfonylurea herbicides and capable of decreasing the number of active ingredients in a combined preparation.

Purpose of the Invention

An object of this invention is to develop a herbicide which has an excellent weeding effect on weeds resistant to sulfonylurea herbicides without exerting herbicide injury to paddy-rice plants and which can reduce the number of active ingredients in a combined preparation. Another object of this invention is to develop a herbicide which

has an excellent weeding effect not only on weeds resistant to sulfonylurea herbicides but also on annual broadleaf weeds and perennial weeds other than the resistant weeds and which has a broad weeding spectrum without exerting any herbicide injury to paddy-rice plants.

Summary of Invention

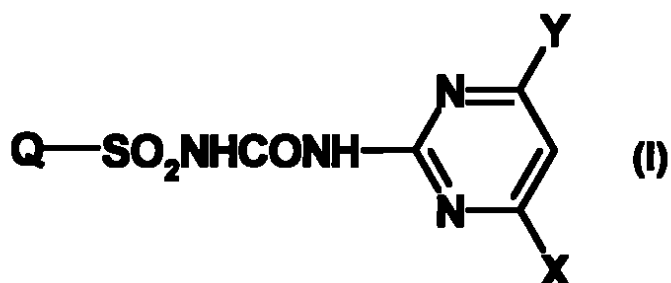
To develop excellent herbicides having a broad weeding spectrum and free of herbicide injury, the present inventors made extensive study, and as a result, found that the compounds represented by the following formula (I) or salts thereof, though falling under the scope of fused heterocyclic sulfonylurea compounds in JP-A 64-38091 filed by the present applicant, have a higher weeding effect on a broader range of sulfonylurea herbicide-resistant weeds than most other herbicides, and this invention was thereby completed.

It was surprisingly revealed that in those compounds of formula (I) below wherein the substituent group Q is a group represented by Q1 to Q3, the compounds wherein R3 is a hydrogen, exhibit a high weeding effect on weeds sensitive to sulfonylurea herbicides, but significantly reduce their effect on weeds resistant to said herbicides, whereas those compounds wherein R3 represents any one of the substituent groups below and Q is a group represented

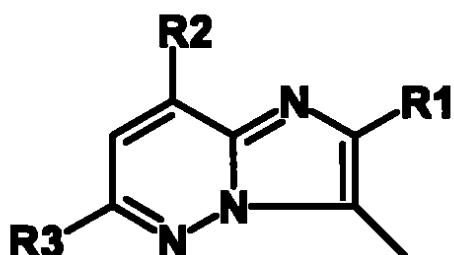
by Q4 have their high weeding effect not only on weeds sensitive to sulfonylurea herbicides but also on weeds resistant to said herbicides.

That is, this invention provides:

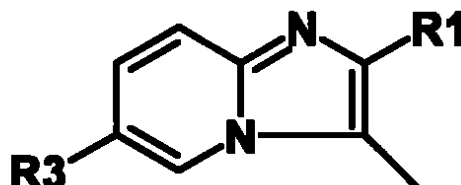
- 5 (1) a herbicide for sulfonylurea herbicide-resistant weeds, comprising a compound (also referred to hereinafter as Compound (I)) represented by the formula:



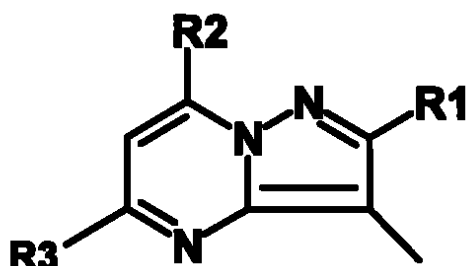
10 wherein Q represents a fused heterocyclic group represented by the formulae:



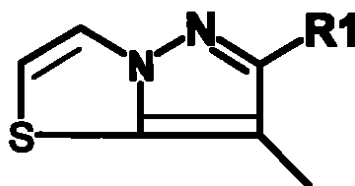
(Q1)



(Q2)



(Q3)



(Q4)

wherein R1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a

cyano group, a nitro group, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, an amino group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group,

R2 represents a hydrogen atom, a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group,

R3 represents a halogen atom, a cyano group, a nitro group, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkenyl group, an optionally halogenated lower alkynyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, an amino group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group,

X and Y are the same or different and each represent an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group or a halogen atom, or a salt thereof;

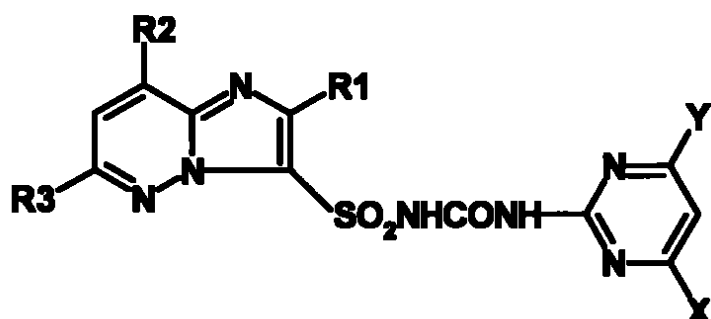
(2) the herbicide according to the above-mentioned (1), wherein R1 represents a halogen atom, an optionally halogenated lower alkyl group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group or a lower alkylsulfonyl group, R3 represents a halogen atom, an optionally halogenated

lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group, and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkoxy group;

(3) The herbicide according to the above-mentioned (1), wherein R₁ represents a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group, R₂ represents a hydrogen atom, R₃ represents a halogen atom, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group, and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkyl group or an optionally halogenated lower alkoxy group;

(4) the herbicide according to the above-mentioned (1), wherein Q is a fused heterocyclic group represented by the formula Q₁ or Q₄ above;

(5) a compound represented by the formula:



wherein R1 represents a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group, R2 represents a hydrogen atom, R3 represents an optionally halogenated C₂₋₄ alkyl group or an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkyl group or an optionally halogenated lower alkoxy group, or a salt thereof (also referred to hereinafter as Compound (Ia));

(6) the compound according to the above-mentioned (5), wherein R1 is a halogen atom, R3 is a C₂₋₄ alkyl group or a lower cycloalkyl group, and each of X and Y is a methoxy group, or a salt thereof;

(7) a herbicide for sulfonylurea herbicide-resistant weeds, comprising the compound described in the above-mentioned (5) or a salt thereof;

(8) a herbicide for sulfonylurea herbicide-resistant weeds, comprising the compound described in the above-mentioned (6) or a salt thereof;

(9) the herbicide according to any one of the above-mentioned (1) to (4), (7) and (8), which exhibits a

significant effect on sulfonylurea herbicide-resistant weeds;

(10) a method for controlling sulfonylurea herbicide-resistant weeds, which comprises applying the herbicide described in any one of the above-mentioned (1) to (4), (7) and (8); and

(11) a method for controlling weeds in paddy fields, which comprises applying the herbicide described in any one of the above-mentioned (1) to (4), (7) and (8); and the like.

Detailed Description of the Invention

Given the term "lower" in the lower alkyl group, lower alkenyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group etc. in this specification, the hydrocarbon moiety is meant to be composed of 1 or 2 to 6 carbon atoms, preferably 1 or 2 to 4 carbon atoms. The hydrocarbon moiety includes, for example, a linear or branched C₁₋₆ alkyl group, C₂₋₆ alkenyl group, C₁₋₆ alkoxy group, C₁₋₆ alkylthio group, etc.

In the fused heterocyclic group represented by Q in Compound (I), R₁ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a nitro group, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, an amino group, a lower

alkylamino group or a di-lower alkylamino group.

The "halogen atom" represented by R1 includes, for example, fluorine, chlorine, bromine, iodine etc.

5 The "lower alkyl group" represented by R1 includes, for example, a linear or branched C₁₋₄ alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl etc. The "halogen" in the "optionally halogenated lower alkyl group" includes, for example, fluorine, chlorine, bromine, iodine etc., and the lower
10 alkyl group may be substituted with 1 or more, preferably 1 to 3 halogens, at substitutable positions.

The "lower alkoxy group" represented by R1 includes a linear or branched C₁₋₄ alkoxy group such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, t-butoxy etc. The "halogen" in the
15 "optionally halogenated lower alkoxy group" includes the same halogen as in the lower alkyl group described above, and the lower alkoxy group may be substituted with 1 or more, preferably 1 to 3 halogens, at substitutable positions.

20 The "lower alkyl" in the "lower alkylthio group", "lower alkylsulfinyl group", "lower alkylsulfonyl group", "lower alkylamino group" and "di-lower alkylamino group" represented by R1 includes the same group as the "lower alkyl group" described above.

25 R2 represents a hydrogen atom, a halogen atom or an

optionally halogenated lower alkyl group, and the "halogen atom", "halogen" and "lower alkyl group" are exemplified by those represented by R1 described above, and the lower alkyl group may be substituted with 1 or more, preferably 1 to 3 halogens, at substitutable positions.

R3 represents a halogen atom, a cyano group, a nitro group, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkenyl group, an optionally halogenated lower alkynyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, an amino group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group. The "halogen atom", "halogen", "lower alkyl group" and "lower alkoxy group" are exemplified by those represented by R1 described above. The lower alkyl group and lower alkoxy group may be substituted with 1 or more, preferably 1 to 3 halogens, at substitutable positions. The "lower cycloalkyl group" includes cyclopropyl, cyclobutyl etc., and the "lower alkenyl group" includes ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1,2-propadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl etc., and the "lower alkynyl" includes ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne etc. In the "lower alkylthio group", "lower alkylsulfinyl group", "lower

alkylsulfonyl group", "lower alkylamino group" and "di-lower alkylamino group", the "lower alkyl group" is exemplified by the "lower alkyl group" in R1 described above.

5 As the fused heterocyclic group represented by Q, an imidazo[1,2-b]pyridazine group represented by formula Q1, a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine group represented by formula Q3 and a pyrazolo[1,5-b]thiazole group represented by formula Q4 are preferred because of their high activity against
10 sulfonylurea herbicide-resistant weeds. The group represented by formula Q1 is particularly preferred.

 In Compound (I), X and Y are the same or different and each represent an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group or a halogen
15 atom. The "halogen", "lower alkyl group", "lower alkoxy group" and "halogen atom" are exemplified by those represented by R1 described above. The lower alkyl group or lower alkoxy group may be substituted with 1 or more, preferably 1 to 3 halogens, at substitutable positions. As
20 X and Y, an optionally halogenated lower alkoxy group is preferred, and methoxy group is more preferred.

 As Compound (I), preferred is a compound wherein Q represents Q1 and (a) R1 represents a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group, R2 represents a
25 hydrogen atom, a halogen atom or an optionally halogenated

lower alkyl group, R3 represents a halogen atom, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkyl group or an optionally halogenated lower alkoxy group; more preferred is a compound wherein Q represents Q1 and (b) R1 represents a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group, R2 represents a hydrogen atom, R3 represents a halogen atom, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group, and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkoxy group; and particularly preferred is a compound wherein Q represents Q1 and (C) R1 represents a halogen atom, R2 represents a hydrogen atom, R3 represents a C₂₋₄ alkyl group or a lower cycloalkyl group, and X and Y each represent a methoxy group, such as Compound (Ia).

Typical examples of Compound (I) include:

(1) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is ethyl, R2 is a

hydrogen atom, R3 is methylthio, and each of X and Y is methoxy,

(2) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is methyl, R2 is a hydrogen atom, R3 is ethyl, and each of X and Y is methoxy,

5 (3) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is methyl, R2 is a hydrogen atom, R3 is ethylthio, and each of X and Y is methoxy,

(4) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is methyl, R2 is a hydrogen atom, R3 is methylthio, and each of X and Y is methoxy,

(5) Compound (I) wherein Q is Q2, R1 is methyl, R2 is ethoxy, and each of X and Y is methoxy,

15 (6) Compound (I) wherein Q is Q3, R1 is methyl, R2 is a hydrogen atom, R3 is methoxy, and each of X and Y is methoxy,

(7) Compound (I) wherein Q is Q3, R1 is methyl, R2 is a hydrogen atom, R3 is ethoxy, and each of X and Y is methoxy,

(8) Compound (I) wherein Q is Q4, R1 is methylsulfonyl, and each of X and Y is methoxy,

20 (9) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is methyl, R2 is a hydrogen atom, R3 is n-propyl, and each of X and Y is methoxy,

(10) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is a chlorine atom, R2 is a hydrogen atom, R3 is ethyl, and each of X and Y is methoxy,

25

(11) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is a chlorine atom, R2 is a hydrogen atom, R3 is n-propyl, and each of X and Y is methoxy,

5 (12) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is methyl, R2 is a hydrogen atom, R3 is i-propyl, and each of X and Y is methoxy,

(13) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is a chlorine atom, R2 is a hydrogen atom, R3 is i-propyl, and each of X and Y is methoxy,

10 (14) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is a chlorine atom, R2 is a hydrogen atom, R3 is cyclopropyl, and each of X and Y is methoxy, and

(15) Compound (I) wherein Q is Q1, R1 is a fluorine atom, R2 is a hydrogen atom, R3 is n-propyl, and each of X and Y is methoxy.

Compound (I) can occur as optical isomers, diastereomers and/or geometric isomers, and this invention encompasses such isomers and mixtures thereof.

20 Acidic groups such as sulfo group, carboxyl group etc. in substituent groups in the molecule of Compound (I) can form agrochemically acceptable basic salts with an inorganic base, organic base etc., and basic nitrogen atoms in the molecule and basic groups such as amino acid groups in substituent groups can form agrochemically acceptable
25 acid addition salts with an inorganic acid, organic acid

etc. The inorganic basic salts include, for example, salts with alkali metals (e.g., sodium, potassium etc.), alkaline earth metals (e.g., calcium etc.) and ammonia etc., and the organic basic salts include salts with e.g. dimethylamine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, piperazine, pyrrolidine, piperidine, pyridine, 2-phenylethylamine, benzylamine, ethanolamine, diethanolamine, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene (abbreviated hereinafter as DBU) etc. The inorganic acid addition salts of Compound (I) include salts with e.g. hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, perchloric acid etc., and the organic acid addition salts of Compound (I) include salts with e.g. formic acid, acetic acid, propionic acid, oxalic acid, succinic acid, benzoic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid etc.

Compound (I) can be produced according to a method described in e.g. JP-A 64-38091, and its specific method is shown in the Examples described later.

When Compound (I) is in a crystalline form, Compound (I) shows crystalline polymorphism or pseudo-crystalline polymorphism depending on crystallization conditions, and Compound (I) even having a chemical structure giving the same nuclear magnetic resonance spectrum may give a different infrared absorption spectrum. This invention

encompasses not only crystalline forms of Compound (I) showing such crystalline polymorphism and pseudo-crystalline polymorphism but also mixed crystals thereof.

Upon application to paddy-rice plants particularly during or after planting, Compound (I) or a salt thereof has extremely excellent selectivity for paddy-rice plants, and exhibits a high weeding effect on weeds resistant to sulfonylurea herbicides.

When Compound (I) or a salt thereof is used as a pesticide, particularly a herbicide, it can be used in a general agrochemical form, that is, in a formulation such as, for example, an emulsion, oil, spray, hydrate, powder, DL (drift-less) powder, granules, finely divided particles, a finely divided agent F, a flowable agent, a dry flowable agent, jumbo granules, tablets etc. by dissolving or suspending one or more of Compound (I) or salts thereof in a suitable liquid carrier depending on the intended use or by mixing them with, or adsorbing them onto, suitable solid carriers. These formulations may be blended if necessary with an emulsifier, a dispersant, a spreading agent, a penetrating agent, a wetting agent, a thickener and a stabilizer, and can be prepared by a method known per se.

The liquid carrier (solvent) used is preferably a solvent such as, for example, water, alcohols (e.g., methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, ethylene glycol

etc.), ketones (e.g., acetone, methyl ethyl ketone etc.),
ethers (e.g., dioxane, tetrahydrofuran, ethylene glycol
monomethyl ether, diethylene glycol monomethyl ether,
propylene glycol monomethyl ether etc.), aliphatic
5 hydrocarbons (e.g., kerosine, fuel oil, machine oil etc.),
aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, xylene,
solvent naphtha, methyl naphthalene etc.), halogenated
hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform, carbon
tetrachloride etc.), acid amides (e.g., dimethylformamide,
10 dimethylacetamide etc.), esters (e.g., ethyl acetate, butyl
acetate, fatty glycerin ester etc.), nitriles (e.g.,
acetonitrile, propionitrile etc.) etc., and these may be
used alone or as a mixture thereof in a suitable ratio.
The solid carriers (diluent and fillers) include plant
15 powders (e.g., soybean powder, tobacco powder, wheat flour,
wood flour etc.), mineral powders (e.g., clays such as
kaolin, bentonite, acid clay, and clay, talc such as talcum
powder and agalmatolite powder, and silica such as
diatomaceous earth and mica powder), alumina, sulfur powder,
20 activated carbon etc., and these are used alone or as a
mixture thereof in a suitable ratio. The liquid carrier or
solid carrier can be used in an amount of usually about 1
to 99% by weight, preferably about 1 to 80% by weight,
based on the whole of the formulation.

25 If necessary, surfactants used as an emulsifier, a

spreading agent, a penetrating agent, a dispersant etc. can make use of non-ionic and anionic surfactants such as soaps, polyoxyethylene alkyl aryl ethers (e.g., NeugenTM, E-A 142TM (TM: registered trade mark, and so on; manufactured by Dai-
5 ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), polyoxyethylene aryl esters (e.g., NonalTM, manufactured by Toho Chemical Co., Ltd.), alkyl sulfates (e.g., Yumal 10TM, Yumal 40TM, manufactured by Kao Corporation), alkyl sulfonates (e.g., NeogenTM, Neogen TTM, manufactured by Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co.,
10 Ltd.; NeopelexTM, manufactured by Kao Corporation), polyethylene glycol ethers (e.g., Nonipol 85TM, Nonipol 100TM, Nonipol 160TM, manufactured by Sanyo Chemical Industries, Ltd.) and polyvalent alcohol esters (e.g., Tween 20TM, Tween 80TM, manufactured by Kao Corporation).
15 The surfactants can be used in an amount of usually about 0.1 to 50% by weight, preferably about 0.1 to 25% by weight, based on the whole of the formulation.

The content of Compound (I) or a salt thereof in the herbicide is preferably about 1 to 90% by weight in an
20 emulsion, a hydrate etc., about 0.01 to 10% by weight in an oil, powder, DL (drift-less) powder, and about 0.05 to 10% by weight in a finely divided agent F and granules, but depending on the intended use, the concentration may be suitably changed. An emulsion, a hydrate and the like are
25 diluted suitably (e.g. 100- to 100,000-fold) with water or

the like on the occasion of use and sprayed.

When Compound (I) or a salt thereof is used as a herbicide, the amount thereof is varied depending on the application field, application period, application method,
5 target weeds, cultivated products etc., but generally the amount of the active ingredient (Compound (I) or a salt thereof) is about 0.05 to 50 g, preferably about 0.1 to 5 g/are of paddy field, or about 0.04 to 10 g, preferably
about 0.08 to 5 g/are of field.

10

For application to weeds in fields, Compound (I) or a salt thereof is used preferably as an agent for treating soil before germination or for treating stems, leaves and soil. For example, the herbicide of the present invention can be used safely even after 2 to 3 weeks without
15 developing any herbicide injury.

20

The herbicide containing Compound (I) or a salt thereof of this invention can be applied simultaneously with 1 or more (preferably 1 to 3) other herbicides, plant growth regulators, bactericides, insecticides, acaricides, nematocides etc., if necessary. Further, the herbicide of this invention can be used as a blend with 1 or more (preferably 1 to 3) of other herbicides, plant growth regulators, bactericides, insecticides, acaricides, nematocides and the like. The other herbicides (weeding
25 active ingredients) include, for example, (1) sulfonylurea

herbicides (chlorsulfuron, sulfometuron-methyl, chlorimuron-ethyl, triasulfuron, amidosulfuron, oxasulfuron, tribenuron-methyl, prosulfuron, ethametsulfuron-methyl, triflusulfuron-methyl, thifensulfuron-methyl, flazasulfuron, rimsulfuron, nicosulfuron, flupyrsulfuron, bensulfuron-methyl, pyrazosulfuron-ethyl, imazosulfuron, sulfosulfuron, cinosulfuron, azimsulfuron, metsulfuron-methyl, halosulfuron-methyl, ethoxysulfuron, cyclosulfamuron, iodosulfuron etc.), (2) pyrazol herbicides (pyraflufen-ethyl, pyrazolate, pyrazoxyfen, benzofenap etc.), (3) carbamate herbicides (di-allate, butylate, tri-allate, phenmedipham, chlorpropham, asulam, phenisopham, benthocarb, molinate, esprocarb, pyributicarb, dimepiperate, swep etc.), (4) chloroacetoanilide herbicides (propachlor, metazachlor, alachlor, acetochlor, metolachlor, butachlor, pretilachlor, thenylchlor etc.), (5) diphenyl ether herbicides (acifluorfen, oxyfluorfen, lactofen, fomesafen, aclonifen, chlomethoxynil, bifenox, CNP etc.), (6) triazine herbicides (simazine, atrazine, propazine, cyanazine, ametryn, simetryn, dimethametryn, prometryn etc.), (7) phenoxy acid or benzoic acid herbicides (2,3,6-TBA, dicamba, quinclorac, quinmerac, clopyralid, picloram, triclopyr, fluroxypyr, benazolin, diclofop-methyl, fluazifop-butyl, haloxyfop-methyl, quizalofop-ethyl, cyhalohop-butyl, 2,4-PA, MCP, MCPB, phenothiol etc.), (8)

acid amide or urea herbicides (isoxaben, diflufenican, diuron, linuron, fluometuron, difenoxuron, methyl-daimuron, isoproturon, isouron, tebuthiuron, methabenzthiazuron, propanil, mefenacet, clomeprop, naproanilide, bromobutide, 5 daimuron, cumyluron, etobenzanid, oxazichlomefone etc.), (9) organic phosphorus herbicides (glyphosate, bialaphos, amiprofos-methyl, anilofos, bensulide, piperophos, butamifos, anilofos etc.), (10) dinitroaniline herbicides (bromoxynil, ioxynil, dinoseb, trifluralin, prodiamine 10 etc.), (11) cyclohexanedione herbicides (alloxydim, sethoxydim, cloproxydim, clethodim, cycloxydim, tralkoxydim etc.), (12) imidazoline herbicides (imazamethabenz, imazapyr, imazamethapyr, imazethapyr, imazamox, imazaquin etc.), (13) bipyridium herbicides (paraquat, diquat etc.), 15 (14) other herbicides (bentazon, tridiphan, indanofan, amitrole, carfentrazone-ethyl, sulfentrazone, fenchlorazole-ethyl, fentrazamide, isoxaflutole, clomazone, maleic hydrazide, pyridate, chloridazon, norflurazon, pyriithiobac, bromacil, terbacil, metribuzin, oxaziclomefone, cinmethylin, 20 flumiclorac-pentyl, cinidon-ethyl, flumioxazin, fluthiacet-methyl, azafenidin, benfuresate, oxadiazon, oxadiargyl, pentoxazone, cyhalofop-butyl, cafenstrole, pyriminobac-methyl, bispyribac-sodium, pyribenzoxim, pyriftalid, fentrazamide, indanofan, ACN, benzobicylon, dithiopyr, 25 dalapon, chlorthiamid etc.) etc.

The plant growth regulators (plant growth regulating active ingredients) include, for example, hymexazol, paclobutrazol, uniconazole-P, inabenfide, prohexadione-calcium etc. The bactericides (bactericidal active ingredients) include, for example, (1) polyhaloalkylthio bactericides (captan etc.), (2) organophosphorus bactericides (IBP, EDDP, tolclofos-methyl etc.), (3) benzimidazole bactericides (benomyl, carbendazim, thiophanate-methyl etc.), (4) carboxamide bactericides (mepronil, flutolanil, thifluzamid, furametpyr, teclofthalam, Pencycuron, carpropamid, diclocymet etc.), (5) acylalanine bactericides (metalaxyl etc.), (6) azole bactericides (triflumizole, ipconazole, pefurazoate, prochloraz etc.), (7) methoxyacrylic acid bactericides (azoxystrobin, metominostrobin etc.), (8) antibiotic bactericides (validamycin A, blastidicin S, kasugamycin, polyoxin etc.), (9) other bactericides (fthalide, probenazole, isoprothiolane, tricyclazole, pyroquilon, ferimzone, acibenzolar S-methyl, diclomezine, oxolinic acid, phenazine oxide, TPN, iprodione etc.) etc. The insecticides (insecticidal active ingredients) include, for example, (1) organophosphorus insecticides (fenthion, fenitrothion, pirimiphos-methyl), diazinon, quinalphos, isoxathion, Pyridafenthion, chlorpyrifos-methyl, vamidothion, malathion, phenthoate, dimethoate, disulfoton,

monocrotophos, tetrachlorvinphos, chlorfenvinphos, propaphos, acephate, trichlorphon, EPN, pyraclofos etc.), (2) carbamate insecticides (carbaryl, metolcarb, isoprocarb, BPMC, propoxur, XMC, carbofuran, carbosulfan, benfuracarb, furathiocarb, methomyl, thiodicarb etc.), (3) synthetic pyrethroid insecticides (cycloprothrin, ethofenprox etc.), (4) nereistoxin insecticides (cartap, bensultap, thiocyclam etc.), (5) neonicotinoid insecticides (imidacloprid, nitenpyram, acetamiprid, thiamethoxam, thiacloprid, dinotefuran, clothianidin etc.), (6) other insecticides (buprofezin, tebufenozide, fipronil, ethiprole etc.) etc. Acaricides (acaricidal active ingredients) include, for example, hexythiazox, pyridaben, fenpyroximate, tebufenpyrad, chlorfenapyr, etoxazole, Pyrimidifen etc. The nematocides (nematocidal active ingredients) include, for example, fosthiazate etc. Such other agrochemical active ingredients (e.g., weeding active ingredients, plant growth regulating active ingredients, bactericidal active ingredients, insecticidal active ingredients, acaricidal active ingredients, nematocidal active ingredients etc.) can be used in an amount of usually about 0.1 to 20% by weight, preferably about 0.1 to 10% by weight, based on the whole of the preparation.

The herbicide containing Compound (I) or a salt thereof of the present invention may be mixed if necessary

with synergists (e.g., piperonyl butoxide etc.), incitements (e.g., eugenol etc.), repellents (e.g., creosote etc.), pigments (e.g., Edible Blue No. 1, etc.) and fertilizers (e.g., urea etc.).

5

Examples

Hereinafter, this invention is described in more detail by the Reference Examples (Synthesis Examples for synthetic intermediates), Synthesis Examples, Preparation
10 Examples and Test Examples, but this invention is not limited thereto.

As the elution solvent in column chromatography in the Reference Examples and Synthesis Examples, a solvent used for observation in TLC (thin layer chromatography) was used.
15 For observation in TLC, silica gel 60F₂₅₄ TLC plate manufactured by Merck was used, and a UV detector was used for detection. As silica gel for column, silica gel 60 (0.063 to 0.200 mm) manufactured by Merck was used. When a mixed solvent was used as the elution solvent, a mixing
20 ratio of solvents by volume is shown in brackets.

Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) were determined with Bruker AC-200P (200 MHz) and Bruker AV-400 (400 MHz) spectrometers with tetramethylsilane as internal standard, and all delta values are shown in ppm.
25 Fluorine nuclear magnetic resonance spectra (¹⁹F NMR) were

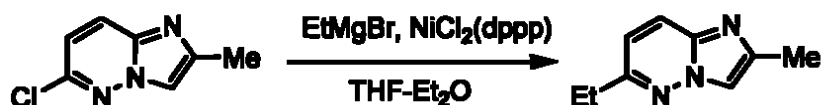
determined with Bruker AC-200P (188 MHz) and Bruker AV-400 (376 MHz) spectrometers with fluorotrichloromethane as internal standard, and all delta values are shown in ppm.

5 Infrared absorption spectra (IR) were determined with Perkin-Elmer Paragon 100 model FT-IR spectrometer, and absorption band positions are shown in wave-number (cm^{-1}). Melting points were measured with Yanagimoto microquantity melting point measuring device.

10 The abbreviations used in the Reference Examples, Synthesis Examples and tables have the following meanings: Me: methyl group, Et: ethyl group, n-Pr: normal propyl group, i-Pr: isopropyl group, c-Pr: cyclopropyl group, n-Bu: normal butyl group, i-Bu: isobutyl group, TMS: trimethylsilyl group, s: singlet, d: doublet, t: triplet, 15 q: quartet, br: broad, m: multiplet, dd: double doublet, dt: double triplet, tt: triple triplet, dq: double quartet, tq: triple quartet, brs: broad singlet, J: coupling constant, CDCl_3 : heavy chloroform, DMSO-d_6 : heavy dimethyl sulfoxide, mp: melting point, dec.: decomposition, Hz: 20 Hertz, THF: tetrahydrofuran, DMF: N,N-dimethylformamide, dppp: 1,3-bis(diphenylphosphino)propane.

Reference Example 1

Synthesis of 6-ethyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazine



6-Chloro-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazine (5.00 g, 29.8 mmol) and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride (0.08 g, 0.15 mmol) were suspended in dry ether (40 ml)-dry THF (20 ml) and then stirred under ice-cooling, during which a solution of ethylmagnesium bromide in ether (3 M, 15 ml, 45 mmol) was added dropwise thereto over 5 minutes (internal temperature 10°C or less). The temperature of the reaction solution was increased to room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours and under reflux with heating for 3 hours. The reaction solution, while being stirred, was left and cooled to room temperature, and water (30 ml) was added little by little. Further, the reaction mixture was stirred at room temperature and adjusted to about pH 5 to 6 with conc. hydrochloric acid. The organic layer and the aqueous layer were separated from each other, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (70 ml×2). The organic layers were combined and washed with water (250 ml×3). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated, and the residues were purified by silica gel column chromatography (chloroform : ethyl acetate = 2 : 1 → 1 : 1), and the resulting crude oil was further purified by silica gel column chromatography (ethyl

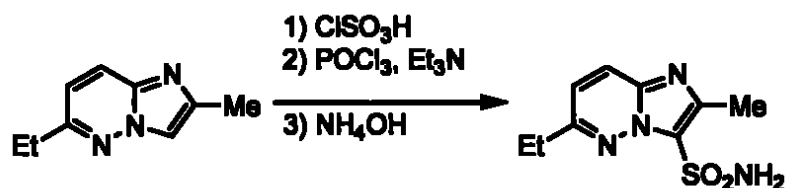
acetate), and the title compound was obtained as pale red oil. The yield was 1.32 g (27.4%).

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 1.33 (3H,t,J=7.5 Hz), 2.48 (3H,s), 2.82 (2H,q,J=7.5 Hz), 6.87 (1H,d,J=9.2 Hz), 7.65 (1H,s), 7.72 (1H,d,J=9.2 Hz)

IR (Neat, cm^{-1}): 2973, 2934, 2876, 1543, 1460, 1382, 1333, 1300, 1263, 1155, 1125, 1057, 1000, 820, 726, 699

Reference Example 2

10 Synthesis of 6-ethyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-sulfonamide



6-Ethyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazine (2.70 g, 16.7 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (30 ml), and chlorosulfonic acid (1.27 g, 18.5 mmol) was added thereto under stirring at room temperature, and the mixture was stirred for 5 hours under reflux. Then, the reaction solution was cooled to about 70°C , and triethylamine (2.38 g, 23.5 mmol) was added dropwise thereto over 1 minute. After dropping, the reaction solution was stirred for 20 minutes under reflux. Thereafter, the reaction solution was cooled to about 70°C , and phosphorus oxychloride (3.86 g, 25.2 mmol) was added dropwise thereto over 1 minute.

After dropping, the mixture was stirred for 2 hours under reflux. The reaction solution was left and cooled to about 50°C, and poured into 50 ml warm water (about 50°C). The mixture was stirred for 5 minutes, and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with chloroform (50 ml×2). The organic layers were combined, washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residues were dissolved in acetonitrile (40 ml), and 14 N ammonia water (7 ml) was added thereto under stirring at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After the reaction was completed, the reaction solution was poured onto iced water (150 ml) and adjusted to about pH 4 with conc. hydrochloric acid, to form crystals which were then collected by filtration, washed with water and dried under reduced pressure. Thereafter, the crystals were purified by silica gel column chromatography (chloroform : acetone = 9 : 1 → 4 : 1). The title compound was obtained as white crystals. The yield was 1.8 g (44.7%).

mp 215.0–215.5°C

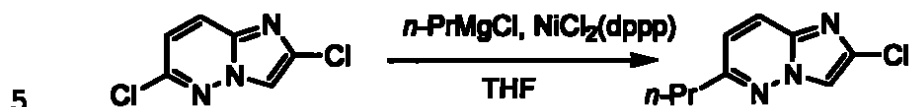
¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 2.93 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.47 (2H, brs), 8.08 (1H, d, J=9.3 Hz)

IR (Nujol, cm⁻¹): 3304, 3177, 3090, 1546, 1540, 1507, 1463, 1389, 1362, 1341, 1309, 1201, 1166, 1127, 1086, 1057, 959,

900, 9864, 824, 772, 686, 670, 652, 591, 525

Reference Example 3

Synthesis of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine



2,6-Dichloroimidazo[1,2-b]pyridazine (1.6 g, 8.5 mmol), [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride (catalytic amount) and dehydrated tetrahydrofuran (20 ml) were introduced into a 100-ml three-necked flask under a nitrogen stream and stirred under ice-cooling, and a solution of propylmagnesium chloride in tetrahydrofuran (2 M, 6.4 ml, 12.8 mmol) was added dropwise thereto at 10°C or less. After dropping, the mixture was stirred for 1 hour at the same temperature, for 1 hour at room temperature and for 2 hours at 50 to 60°C. After the reaction was completed, the reaction solution was left and cooled, and water (50 ml) was added thereto, and the mixture was stirred and extracted with ethyl acetate (20 ml $\times$ 2). The organic layers were combined, washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated, and the residues were purified by silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 2 : 1) to give the title compound as orange crystals (containing a small amount of impurities). The yield was 0.8 g (48.2%).

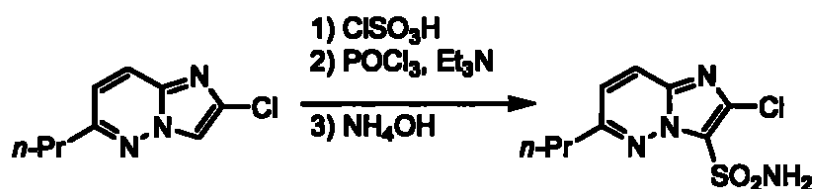
mp: not measured.

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=9.4$ Hz)

5

Reference Example 4

Synthesis of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-sulfonamide



10 2-Chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine (0.8 g, 4.1 mmol) and dichloroethane (10 ml) were introduced into a 200-ml eggplant type flask and stirred at room temperature, and chlorosulfonic acid (0.54 g, 4.5 mmol) was added thereto all at once, and the mixture was stirred for 4
15 hours under reflux. The reaction solution was cooled to about 70°C , and triethylamine (0.5 g, 5 mmol) was added thereto all at once and stirred until the solid was dissolved, and phosphorus oxychloride (0.79 g, 5 mmol) was added thereto all at once, and the mixture was stirred for
20 2 hours under reflux with heating. After the reaction was completed, the reaction solution was left and cooled, and water (50 ml) was added thereto and the organic phase was separated. The organic phase was washed with a saturated

saline solution, dried over magnesium sulfate and concentrated, and acetonitrile (10 ml) and 28% ammonia water (4 ml) were added to the residue and stirred at room temperature for 2 hours. After the reaction was completed, water (100 ml) was added to the reaction solution which was then adjusted to about pH 2 with dilute hydrochloric acid, and the formed crystals were collected by filtration, washed with water and chloroform and dried under reduced pressure, to give the title compound as pale brown crystals.

The yield was 0.49 g (43.5%; 3 steps).

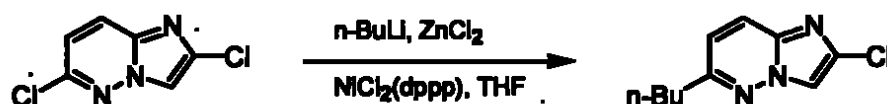
mp 174-5°C

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.82 (2H, brs), 8.19 (1H, d, $J=9.4$ Hz)

IR (Nujol, cm^{-1}): 3377, 3324, 3189, 1545, 1364, 1322, 1187, 1166, 821, 680, 597

Reference Example 5

Synthesis of 6-n-butyl-2-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine



Zinc chloride (2.04 g, 15.0 mmol) was dried at 180°C for 2 hours under vacuum and then cooled to room temperature, and anhydrous tetrahydrofuran (20.0 mL) was added thereto. n-Butyl lithium (1.6 M, 9.0 mL, 14.4 mmol)

was added dropwise thereto over about 30 minutes under ice-cooling and stirred for 30 minutes under ice-cooling, to prepare a solution of n-butylzinc chloride in tetrahydrofuran. Separately, a suspension of 2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazine (1.88 g, 10.0 mmol) and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride (0.16 g, 0.30 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20.0 mL) was prepared under a nitrogen atmosphere, and the previously prepared solution of n-butylzinc chloride in tetrahydrofuran while being maintained at 3 to 6°C was added dropwise thereto over 30 minutes. The mixture was stirred for 15 minutes under ice-cooling and for 3 hours at room temperature, then poured into a saturated saline solution and adjusted to pH 2 with dilute hydrochloric acid. The reaction solution was extracted twice with ethyl acetate, and the extracts were combined, dehydrated over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 4), to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 2.03 g (96.8%).

mp 61.0-63.0°C

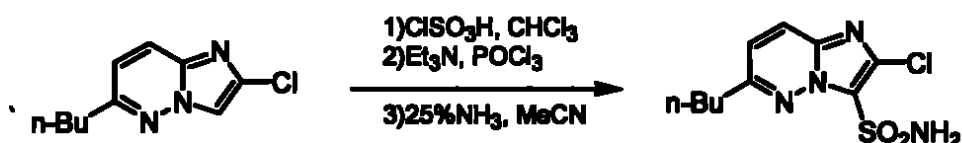
^1H NMR (CDCl_3 , δ): 0.96(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.41(2H, tq, $J=7.5$, 7.3 Hz), 1.73(2H, tt, $J=7.8$, 7.5 Hz), 2.81(2H, t, $J=7.8$ Hz), 6.96(1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.74(1H, d, $J=9.4$ Hz),

7.79 (1H, s).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3115, 3061, 1545, 1466, 1378, 1326, 1276, 817.

5 Reference Example 6

Synthesis of 6-n-butyl-2-chloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



6-n-Butyl-2-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine (1.00 g, 4.77 mmol) was dissolved in chloroform (10.0 mL), and chlorosulfonic acid (0.35 mL, 5.27 mmol) was added dropwise to the solution under stirring at room temperature. After the mixture was heated for 5 hours under reflux, it was confirmed by TLC that the starting material remained, so additional chlorosulfonic acid (0.35 mL, 5.27 mmol) was added thereto, and the mixture was heated for 4 hours under reflux. The resulting suspension was left and cooled to room temperature, and triethylamine (2.50 mL, 17.9 mmol) and phosphorus oxychloride (2.00 mL, 21.5 mmol) were added thereto, and the mixture was heated again for 4 hours under reflux. The reaction solution was cooled to room temperature, poured into water and extracted 3 times with chloroform, and the extracts were combined, dehydrated over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced

pressure to give 3.24 g dark red liquid. This liquid was dissolved in acetonitrile (10.0 mL) and added dropwise to a solution of 25% ammonia water (5.00 g, 73.5 mmol) in acetonitrile (15.0 mL) under ice-cooling. The mixture was stirred for 30 minutes under ice-cooling and for 1 hour at room temperature, and the acetonitrile was then distilled away under reduced pressure. The residues were adjusted to pH 2 with dilute hydrochloric acid and extracted twice with chloroform, and the chloroform layers were combined, dehydrated over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 1 → chloroform : ethanol = 20 : 1), to give the title compound as white crystals. The yield was 0.92 g (66.8%).

mp 165.5-166.5°C

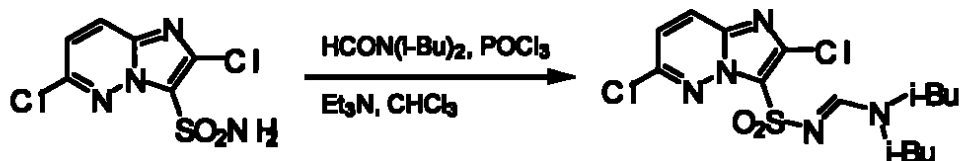
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.93(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37(2H, tq, $J=7.5$, 7.3 Hz), 1.72(2H, tt, $J=7.9$, 7.5 Hz), 2.93(2H, t, $J=7.9$ Hz), 7.53(1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.80(2H, s), 8.18(1H, d, $J=9.4$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3412, 3360, 3287, 3197, 1546, 1464, 1376, 1321, 1172.

Reference Example 7

Synthesis of N'-(2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-

ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine



N,N-Diisobutylformamide (5.44 g, 34.5 mmol) was dissolved in chloroform (25.0 mL) and cooled in an ice-sodium chloride bath, and phosphorus oxychloride (3.22 mL, 34.5 mmol) was added dropwise thereto at -2°C or less. After the mixture was stirred at -2°C or less for 30 minutes, 2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide (6.15 g, 23.0 mmol) was added thereto. After the mixture was stirred at -10°C for 10 minutes, triethylamine (19.3 mL, 138 mmol) was added dropwise over 20 minutes to the solution at 5°C or less. The mixture was stirred for 1 hour at 0°C or less and for 1 hour at room temperature, then poured into an aqueous saturated sodium bicarbonate and extracted 5 times with chloroform. The extracts were combined, dehydrated over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 1) to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 5.58 g (59.6%).

mp 151.0-154.0°C

¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.76(6H, d, J=6.7 Hz), 0.97 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.90-2.10(2H, m), 3.23(2H, d, J=7.6 Hz), 3.28(2H, d,

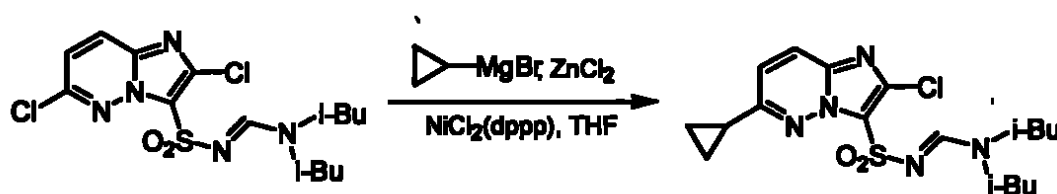
$J=7.7$ Hz), 7.26(1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.90(1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.51(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 1615, 1456, 1324, 1311, 1146, 910, 858, 654.

5

Reference Example 8

Synthesis of N'-(2-chloro-6-cyclopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamide



Magnesium metal powder (0.27 g, 11.1 mmol) was mixed
 10 with iodine (5 mg), heated with a dryer under a nitrogen
 atmosphere and cooled to room temperature, and anhydrous
 tetrahydrofuran (15.0 mL) was added thereto. Cyclopropyl
 bromide (1.33 g, 1.10 mmol), while being kept at 28 to 33°C,
 was added dropwise to the mixture under stirring at room
 15 temperature, and then the mixture was stirred at room
 temperature for 30 minutes to prepare a pale yellowish gray
 solution of cyclopropylmagnesium bromide in tetrahydrofuran.
 Separately, zinc chloride (1.50 g, 11.0 mmol) dried at
 180°C for 4 hours under vacuum was dissolved in anhydrous
 20 tetrahydrofuran (10.0 mL) under a nitrogen atmosphere and
 then kept at 0°C or less in an ice-sodium chloride bath,
 during which the previously prepared solution of

cyclopropylmagnesium bromide in tetrahydrofuran was added dropwise thereto. The mixture was stirred at about -10°C for 15 minutes, and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride (0.27 g, 0.50 mmol) was added as powder to the resulting suspension, and then a solution of N'-(2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine (2.03 g, 5.00 mmol) dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (10.0 mL) was added dropwise thereto. The mixture was stirred at -10°C for 2 hours, then at room temperature for 16 hours, poured into an aqueous saturated saline solution, adjusted to pH 2 with dilute hydrochloric acid and extracted 4 times with chloroform. The extracts were combined, dehydrated over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure, and the residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 1), whereby 0.64 g (31.5%) of the starting material N'-(2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine was recovered and simultaneously the title compound was obtained as pale yellow crystals. The yield was 0.94 g (45.7%).

mp 154.0-160.0°C

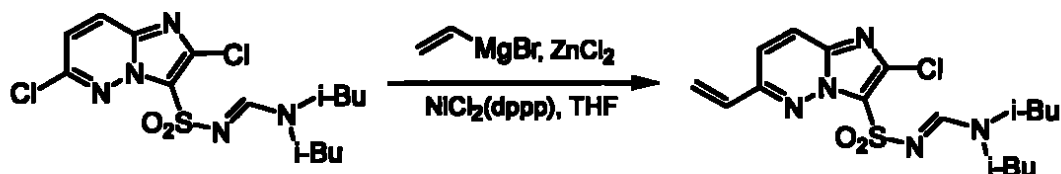
¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.74(6H, d, J=6.7 Hz), 0.95(6H, d, J=6.7 Hz), 1.00-1.10(2H, m), 1.10-1.25(2H, m), 1.85-2.10(2H, m),

2.10-2.20 (1H, m), 3.19 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.28 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.45 (1H, s).

IR(Nujol) ν (cm⁻¹): 1613, 1464, 1334, 1318, 1143, 909, 859, 661.

Reference Example 9

Synthesis of N'-(2-chloro-6-ethenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine



The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 9 except that a solution of commercially available vinyl magnesium bromide in tetrahydrofuran was used in place of the solution of cyclopropylmagnesium bromide in tetrahydrofuran, and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride was used in an amount of 3 mol-% relative to the starting material N'-(2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine. The yield was 80.4%.

mp 194.0-198.0°C

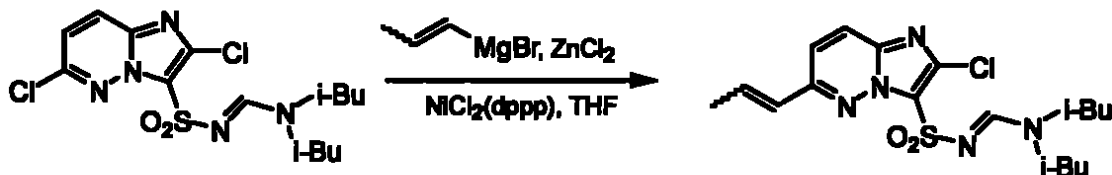
¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.71 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.94 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-2.10 (2H, m), 3.17 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.26 (2H, d,

J=7.7 Hz), 5.77(1H, d, J=11.1 Hz), 6.16(1H, d, J=17.8 Hz), 6.82(1H, dd, J=17.8, 11.1 Hz), 7.46(1H, d, J=9.5 Hz), 7.89(1H, d, J=9.5 Hz), 8.50(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 1614, 1456, 1350, 1319, 1145, 913, 859, 664, 612.

Reference Example 10

Synthesis of N'-(2-chloro-6-(1-propenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamide



The title compound was obtained as a mixture of E and Z (E : Z = 5 : 3) in the form of pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 9 except that a solution of commercially available 1-propenylmagnesium bromide in tetrahydrofuran was used in place of the solution of cyclopropylmagnesium bromide in tetrahydrofuran, and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride was used in an amount of 3 mol-% relative to the starting material N'-(2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamide. The yield was 100%.

mp: not be measured because of a mixture of E and Z.

^1H NMR(CDCl_3 , δ): [E isomer] 0.72(6H, d, J=6.6 Hz), 0.94(6H,

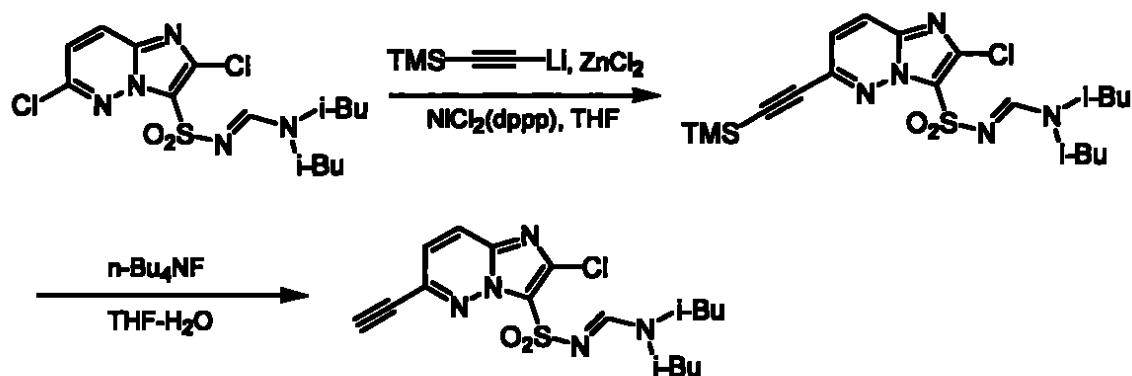
d, J=6.6 Hz), 1.85-2.10(2H, m), 2.00(3H, dd, J=6.9, 1.5 Hz), 3.17(2H, d, J=7.6 Hz), 3.26(2H, d, J=7.7 Hz), 6.51(1H, dq, J=16.0, 1.5 Hz), 6.71(1H, dq, J=16.0, 6.9 Hz), 7.35(1H, d, J=9.5 Hz), 7.82(1H, d, J=9.5 Hz), 8.50(1H, s).

5 ^1H NMR(CDCl_3 , δ): [Z isomer] 0.72(6H, d, J=6.6 Hz), 0.92(6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-2.10(2H, m), 2.21(3H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 3.12(2H, d, J=7.5 Hz), 3.25(2H, d, J=7.7 Hz), 6.23(1H, dq, J=11.9, 7.3 Hz), 6.40(1H, dq, J=11.9, 1.8 Hz), 7.19(1H, d, J=9.5 Hz), 7.85(1H, d, J=9.5 Hz), 8.43(1H, s).

10 IR(Nujol, cm^{-1}): 1609, 1456, 1351, 1319, 1144, 911.

Reference Example 11

Synthesis of N'-(2-chloro-6-ethynylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine



(a) N'-(2-Chloro-6-(trimethylsilylethynyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 9 except that a solution of lithium trimethylsilyl acetylide in tetrahydrofuran was used in

20

place of the solution of cyclopropylmagnesium bromide in tetrahydrofuran, and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride was used in an amount of 3 mol-% relative to the starting material N'-(2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine. The yield was 32.9%. mp 180.0-182.0°C

¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.30(9H, s), 0.73(6H, d, J=6.7 Hz), 0.97(6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-2.10(2H, m), 3.24(2H, d, J=7.6 Hz), 3.27(2H, d, J=7.7 Hz), 7.30(1H, d, J=9.4 Hz), 7.86(1H, d, J=9.4 Hz), 8.56(1H, s).

IR(Nujol, cm⁻¹): 1614, 1455, 1339, 1314, 1302, 1140, 914, 864, 839.

(b) N'-(2-Chloro-6-(trimethylsilylethynyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine (2.31 g, 4.63 mmol) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran-water (10 : 1), and tetrabutylammonium fluoride hydrate (1.50 g, 5.04 mmol) was added to the solution with stirring under ice-cooling. After the mixture was stirred for 20 minutes under ice-cooling, the tetrahydrofuran was distilled away under reduced pressure, and the residues were dissolved in ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed twice with water, dehydrated over anhydrous magnesium sulfate, concentrated to dryness under reduced pressure to give the title

compound as pale yellow crystals. The yield was 1.96 g (100%).

mp 166.0–167.5°C

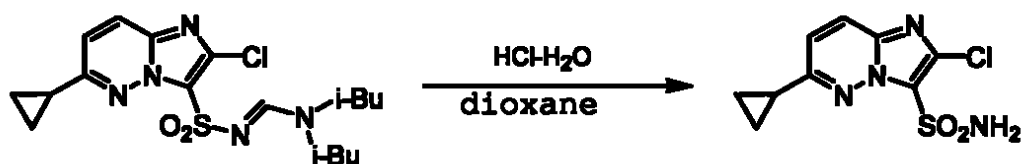
¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.68(6H, d, J=6.6 Hz), 0.88(6H, d, J=6.6 Hz), 1.85–2.10(2H, m), 3.19(2H, d, J=7.6 Hz), 3.33(2H, d, J=7.6 Hz), 4.94(1H, s), 7.68(1H, d, J=9.4 Hz), 8.30(1H, d, J=9.4 Hz), 8.45(1H, s).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3270, 2120, 1613, 1453, 1347, 1332, 1316, 1147, 870, 664.

10

Reference Example 12

Synthesis of 2-chloro-6-cyclopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



N'-(2-Chloro-6-cyclopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-

ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine (0.93 g, 2.26 mmol) was dissolved in dioxane (9.00 mL), and 36% conc. hydrochloric acid (9.0 mL, 107 mmol) was added dropwise to the solution under stirring at 100°C. The mixture was stirred for 15 hours at 100 to 105°C, then left and cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure until crystals occurred. Water (30.0 mL) was poured into the residues, and the crystals were completely precipitated,

20

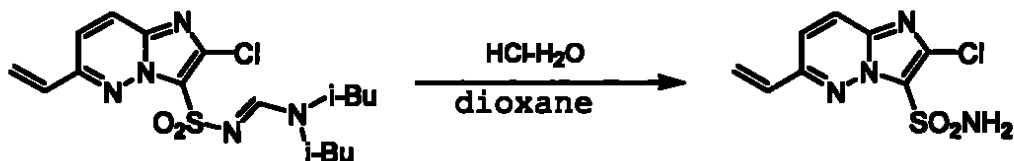
then filtered, washed with water and washed with methanol, to give the title compound as white crystals. The yield was 0.31 g (50.4%).

mp 194.0-196.0°C

5 NMR(DMSO-d₆, δ): 1.10-1.25(4H, m), 2.30-2.45(1H, m), 7.36(1H, d, J=9.4 Hz), 7.78(2H, brs), 8.12(1H, d, J=9.4Hz). IR(Nujol, cm⁻¹): 3348, 3247, 1553, 1468, 1455, 1358, 1316, 1170, 908, 825, 662.

10 Reference Example 13

Synthesis of 2-chloro-6-ethenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The same reaction was carried out in the same manner as in Reference Example 13 except that N'-(2-chloro-6-ethenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine was used in place of N'-(2-chloro-6-cyclopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine. The resulting crystals were purified by silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 10 : 1), to give the title compound as white crystals. The yield was 42.1%.

mp 229.0-233.0°C

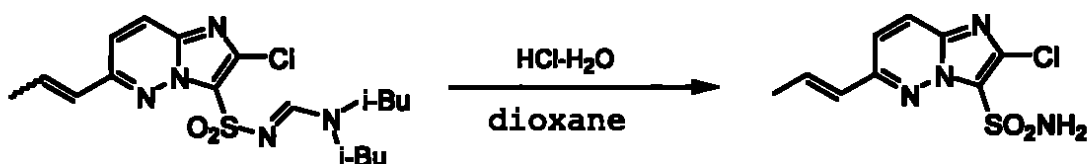
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 5.87(1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.50(1H, d, $J=17.9$ Hz), 6.86(1H, dd, $J=17.9$, 11.2 Hz), 7.89(2H, s), 7.96(1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.26(1H, d, $J=9.6$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3316, 3183, 1466, 1368, 1321, 1167.

5

Reference Example 14

Synthesis of (E)-2-chloro-6-(1-propenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The reaction was carried out in the same manner as in Reference Example 13 except that N'-(2-chloro-6-(1-propenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine as a mixture of E and Z was used in place of N'-(2-chloro-6-cyclopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine. The resulting crystals were purified by silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 20 : 1), to give the title compound as white crystals. The yield was 70.1%.

15

mp 225.0-229.0°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.98(3H, dd, $J=6.8$, 1.7 Hz), 6.71(1H, dq, $J=16.0$, 1.7 Hz), 7.01(1H, dq, $J=16.0$, 6.8 Hz), 7.83(2H, s), 7.84(1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.19(1H, d, $J=9.6$ Hz).

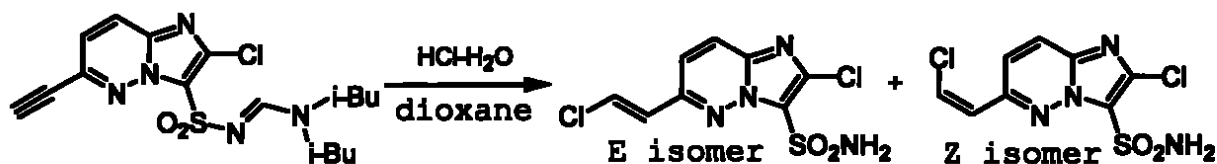
20

IR(Nujol, cm^{-1}): 3323, 3179, 1662, 1550, 1466, 1360, 1325,

1173.

Reference Example 15

Synthesis of 2-chloro-6-(2-chloroethenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The reaction was carried out in the same manner as in Reference Example 13 except that N'-(2-chloro-6-ethynylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine was used in place of N'-(2-chloro-6-cyclopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine. The resulting crystals were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 1), to give E and Z isomers of the title compound as white crystals. The yield of the E isomer was 7.5%, and the yield of the Z isomer was 72.4%.

Physical values of the E isomer:

mp >240°C(decomp)

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 7.37(1H, d, J=13.8 Hz), 7.82(1H, d, J=9.6 Hz), 7.91(1H, d, J=13.8 Hz), 7.93(2H, brs), 8.29(1H, d, J=9.6 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3329, 3182, 1616, 1467, 1361, 1324, 1169,

945.

Physical values of the Z isomer:

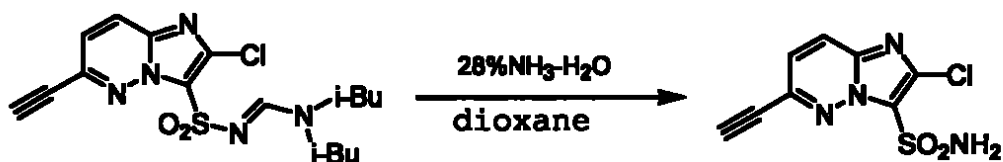
mp 197.0–200.0°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 7.14(1H, d, J=8.3 Hz), 7.20(1H, d, J=8.3 Hz), 7.83(2H, brs), 8.06(1H, d, J=9.6 Hz), 8.33(1H, d, J=9.6 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3370, 3260, 1632, 1465, 1364, 1308, 1187, 1164, 842.

10 Reference Example 16

Synthesis of 2-chloro-6-ethynylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



N'-(2-Chloro-6-ethynylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-

ylsulfonyl)-N,N-diisobutylformamidine (792 mg, 2.00 mmol)

15 was suspended in dioxane (10.0 mL), and 28% ammonia water (4.00 g, 65.8 mmol) was added dropwise to the suspension under stirring at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 3 days, then concentrated to remove ammonia, and adjusted to pH 1 with conc. hydrochloric acid. The reaction solution was diluted with water and extracted with ethyl acetate, and the extract was dehydrated over anhydrous magnesium sulfate and

concentrated under reduced pressure. The residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 1) to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 71 mg (13.8%).

5 mp >234°C(dec.)

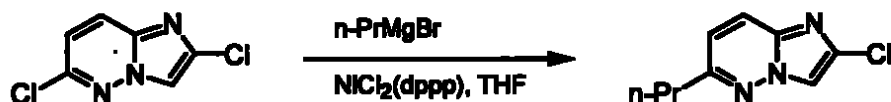
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.92(1H, s), 7.69(1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.02(2H, brs), 8.32(1H, d, $J=9.4$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3359, 3294, 3242, 2123, 1464, 1356, 1312, 1170.

10

Reference Example 17

Synthesis of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine



2,6-Dichloroimidazo[1,2-b]pyridazine (10.0 g, 53.2 mmol) and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride (0.43 g, 0.80 mmol) were added to tetrahydrofuran (80.0 ml) under a nitrogen stream, and a solution of n-propylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (2 M, 31.9 ml, 63.8 mmol) was added dropwise over 60 minutes to the mixture under ice-cooling. The mixture was stirred for 10 minutes under ice-cooling, and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 hours at room temperature. Cold water (700 ml) was added to the reaction mixture which was then acidified with conc.

15

20

hydrochloric acid, and the precipitated solids were collected by filtration, and the insoluble solids were washed with dilute hydrochloric acid and then with water. On one hand, the filtrate was extracted with ethyl acetate, and the extracts were combined and washed with dilute hydrochloric acid, a saturated saline solution, an aqueous saturated sodium bicarbonate solution and a saturated saline solution in this order. The resulting organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtrated and concentrated. The concentrated residues and the solids collected by filtration were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 3 : 7), to give the title compound as white crystals. The yield was 9.21 g (88.5%).

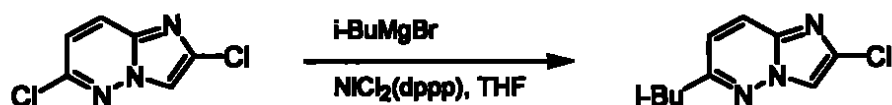
mp 73.9-80.0°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.01(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.78(2H, m), 2.79(2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.75(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.80(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3122, 1466, 1377, 1314, 1302.

Reference Example 18

Synthesis of 2-chloro-6-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazine



The reaction was carried out in the same manner as in

Reference Example 17 except that a solution of isobutylmagnesium bromide in tetrahydrofuran was used in place of the solution of n-propylmagnesium bromide in tetrahydrofuran. The resulting crude product was purified
5 by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 4), to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 1.27 g (60.6%).

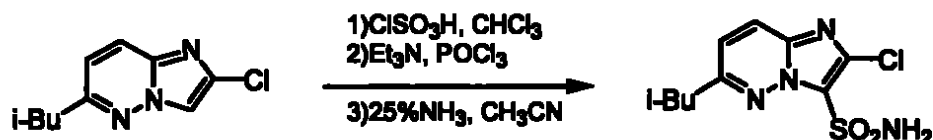
mp 71.0-72.5°C

¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.98(6H, d, J=6.6 Hz), 2.09(1H, m),
10 2.68(2H, d, J=7.3 Hz), 6.94(1H, d, J=9.3 Hz), 7.75(1H, d, J=9.3 Hz), 7.81(1H, s).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3126, 3059, 1545, 1466, 1369, 1331, 1320, 1279, 803.

15 Reference Example 19

Synthesis of 2-chloro-6-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The reaction was carried out in the same manner as in Reference Example 6 except that 2-chloro-6-isobutylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 2-chloro-6-n-butylimidazo[1,2-b]pyridazine. The resulting
20 reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 1), to give

the title compound as white crystals. The yield was 1.12 g (64.0%).

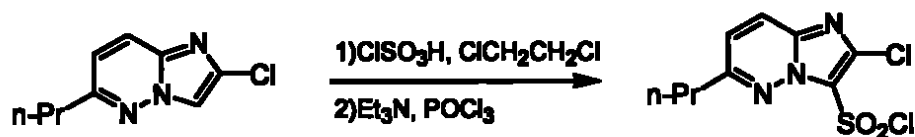
mp 168.0-169.5°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.93(6H, d, J=6.6 Hz), 2.14(1H, m),
5 2.82(2H, d, J=7.4 Hz), 7.51(1H, d, J=9.4 Hz), 7.80(2H, s),
8.19(1H, d, J=9.4Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3316, 3180, 3117, 1548, 1469, 1362, 1336,
1321, 1200, 1173, 849, 678.

10 Reference Example 20

Synthesis of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl chloride



2-Chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine (5.00 g,
25.6 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (30.0 ml),
15 and chlorosulfonic acid (3.40 ml, 51.1 mmol) was added to
the solution at room temperature. The mixture was heated
for 8.5 hours under reflux, and then cooled to room
temperature, and triethylamine (7.84 ml, 56.2 mmol) and
phosphorus oxychloride (5.24 ml, 56.2 mmol) were added
20 thereto and heated for 4 hours under reflux. Cold water
was added to the reaction mixture which was then extracted
with chloroform. The extracts were combined, dried over
anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated.

The concentrated residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 3 : 7) to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 7.40 g (98.4%).

5 mp 94.2-95.5°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.06(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.88(2H, m), 2.99(2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.95(1H, d, $J=9.4$ Hz).

10 IR(Nujol, cm^{-1}): 1464, 1436, 1386, 1314, 1166, 620, 573, 562, 550.

Reference Example 21

Synthesis of 2-fluoro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl fluoride



15 Dry potassium fluoride (7.30 g, 130 mmol), 18-crown-6 (1.33 g, 5.03 mmol) and 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl chloride (7.40 g, 25.2 mmol) were heated in DMF (100 ml) for 3 hours under reflux and then left overnight at room temperature. The reaction mixture
20 was concentrated under reduced pressure, and cold water was added to the concentrated residues which were then extracted with chloroform. The extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and

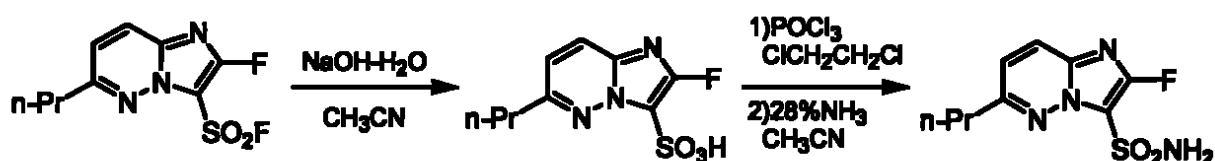
concentrated. The concentrated residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 3 : 7), to give 5.28 g mixture containing the unreacted starting material. Hence, dry potassium fluoride (7.30 g, 130 mmol), 18-crown-6 (1.22 g, 4.61 mmol) and 5.28 g of the reaction mixture were heated in DMF (50.0 ml) for 5 hours under reflux and then stirred at 150°C overnight. The reaction mixture was cooled, concentrated under reduced pressure, and cold water was added to the concentrated residues which were then extracted with chloroform. The extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated, and the concentrated residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 3 : 7), to give the title compound as white crystals. The yield was 2.02 g (30.7%).

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.05(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.85(2H, m), 2.95(2H, t, $J=7.7$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.93(1H, d, $J=9.4$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 1538, 1434, 1310, 1240, 1220, 1188, 799, 765, 695, 613, 595.

Reference Example 22

Synthesis of 2-fluoro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



(a) 2-Fluoro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-

ylsulfonyl fluoride (1.00 g, 3.83 mmol) was diluted with acetonitrile (20.0 ml), and a solution of sodium hydroxide (0.23 g, 5.75 mmol) in water (8.0 ml) was added thereto and stirred at room temperature for 4 hours. Because the reaction was not completed, additional sodium hydroxide (0.08 g, 2.00 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and water was added to the concentrated residue which was then acidified with conc. hydrochloric acid. Acetone was added to the concentrated residue, and the insoluble solids were removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give 1.18 g yellowish brown oily matter containing 2-fluoro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonic acid.

(b) The oily matter (1.18 g) containing 2-fluoro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonic acid was dissolved in 1,2-dichloroethane (5.0 ml), and phosphorus oxychloride (0.70 ml, 7.66 mmol) was added thereto at room temperature, and the mixture was heated for 4 hours under reflux. Because the reaction was not completed, additional

phosphorus oxychloride (0.70 ml, 7.66 mmol) was added thereto, and the mixture was heated for 2 hours under reflux. The reaction mixture was cooled, and cold water was added to the reaction mixture which was then extracted with chloroform. The extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The concentrated residue was diluted with acetonitrile (2.0 ml), added dropwise to a solution of 28% ammonia water (8.0 ml) in acetonitrile (5.0 ml) under ice-cooling and stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and then acidified by dropwise addition of conc. hydrochloric acid. The precipitated solids were collected by filtration and washed with water, and the solids were purified by silica gel column chromatography (acetone : chloroform = 2 : 5), to give the title compound as pale yellowish white crystals. The yield was 0.33 g (33.4%).

mp 147.8-148.0°C

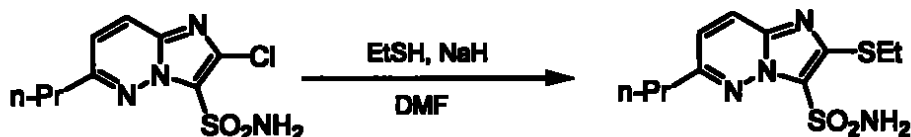
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.97(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.76(2H, m), 2.89(2H, t, $J=7.7$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.84(2H, s), 8.19(1H, d, $J=9.4$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3318, 1540, 1465, 1412, 1351, 1305, 1170, 609.

^{19}F NMR(DMSO- d_6 , δ): -114.3

Reference Example 23

Synthesis of 2-ethylthio-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



Sodium hydride (60%, 0.73 g, 18.2 mmol) was suspended
5 in DMF (10.0 ml) under ice-cooling, and ethanethiol (1.35
ml, 18.2 mmol) was added dropwise thereto, and the mixture
was stirred at 0°C for 2 hours. 2-Chloro-6-
propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide (1.00 g, 3.64
mmol) was added thereto and heated at 110°C for 2.5 hours
10 under stirring. The reaction mixture was left, cooled,
diluted with water and acidified by dropwise addition of
conc. hydrochloric acid. The precipitated solids were
collected by filtration and washed with water, and the
solids were suspended in a mixed solvent of chloroform and
15 ethyl acetate, and the insoluble solids were collected by
filtration, and the solids were washed with chloroform to
give the title compound as gray crystals. The yield was
0.45 g (41.2%).

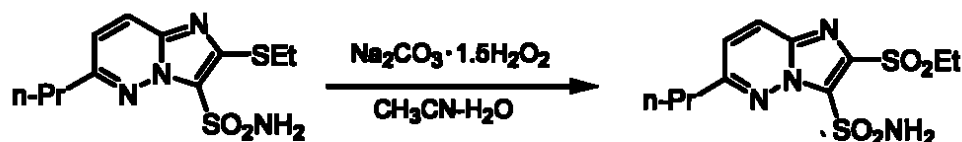
mp 175.9-177.2°C

20 ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.95(3H, t, J=7.4 Hz), 1.34(3H, t,
J=7.3 Hz), 1.75(2H, m), 2.87(2H, t, J=7.7 Hz), 3.19(2H, q,
J=7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.56(2H, s), 8.12(1H, d,
J=9.3 Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3309, 3188, 3059, 1466, 1430, 1348, 1325, 1165, 599.

Reference Example 24

5 Synthesis of 2-ethylsulfonyl-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



2-Ethylthio-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-

ylsulfonamide (0.30 g, 1.00 mmol) was suspended in acetonitrile (1.0 ml) and water (4.0 ml), and sodium
 10 percarbonate (effective oxygen concentration, 12.2%; 0.33 g; 2.50 mmol) was added thereto at 45°C and stirred at 50 to 60°C for 2.5 hours. The reaction mixture was poured into water and acidified with dilute hydrochloric acid, and the precipitated insoluble solids were collected by
 15 filtration and washed with water, to give the title compound as white crystals. The yield was 0.25g (75.3%).

mp 232.3–233.0°C

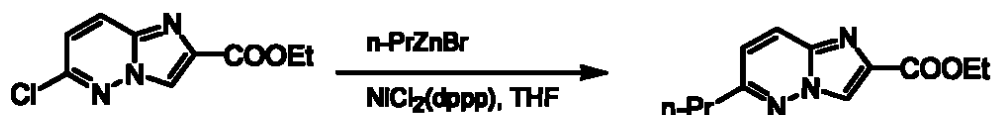
¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.97(3H, t, J=7.3 Hz), 1.21(3H, t, J=7.3 Hz), 1.78(2H, m), 2.96(2H, t, J=7.7 Hz), 3.62(2H, q, J=7.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.96(2H, s), 8.37(1H, d, J=9.4 Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3354, 3269, 1464, 1351, 1318, 1166, 1137,

743, 711, 452.

Reference Example 25

Synthesis of ethyl 6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarboxylate



Ethyl 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarboxylate

(1.00 g, 4.43 mmol) and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]nickel (II) dichloride (0.24 g, 0.44 mmol) were added to tetrahydrofuran (8.0 ml) under a nitrogen stream, and a solution of n-propylzinc bromide in tetrahydrofuran (0.5 M, 13.3 ml, 6.65 mmol) was added dropwise thereto with stirring under ice-cooling. The mixture was stirred for 20 minutes under ice-cooling and for 0.5 hour at room temperature, and cold water (50.0 ml) was added to the reaction mixture which was then acidified with dilute hydrochloric acid. The reaction solution was extracted with ethyl acetate, and the extracts were combined and washed with dilute hydrochloric acid and a saturated saline solution. The resulting organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The concentrated residue was purified by silica gel column chromatography (acetone : hexane = 1 : 3) to give the title compound as white crystals. The yield

was 0.77 g (74.8%).

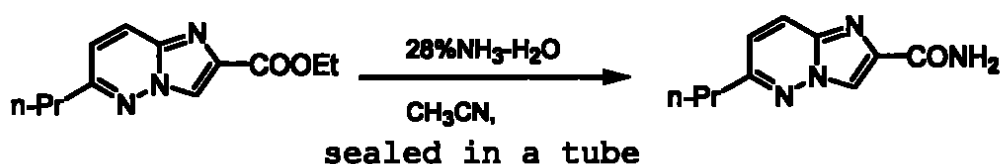
mp 54.0–54.5°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.02(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.44(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.80(2H, m), 2.81(2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.47(2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.90(1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.43(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3121, 1716, 1541, 1306, 1238, 1228, 1195.

Reference Example 26

10 Synthesis of 6-*n*-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-ylcarboxamide



15 Ethyl 6-*n*-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-ylcarboxylate (4.90 g, 21.0 mmol) was diluted with acetonitrile (7.0 ml), and 28% ammonia water (10.0 ml) was added thereto and stirred at 100°C for 7 hours in a sealed tube. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water (20.0 ml), and the insoluble solids were collected by filtration and washed with water to give the title compound as white crystals. The yield was 3.39 g (79.0%).

mp 223.5–224.2°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.02(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.79(2H, m),

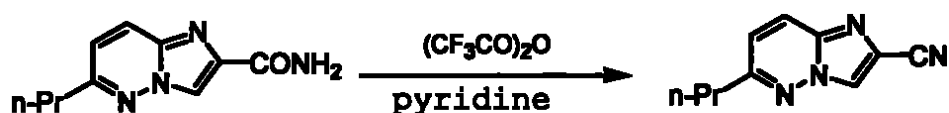
2.81(2H, t, J=7.6 Hz), 5.64(1H, brs), 7.01 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.21(1H, brs), 7.81(1H, d, J=9.4 Hz), 8.43(1H, s).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3437, 3175, 3104, 1632, 1542, 1319, 1294, 812, 682.

5

Reference Example 27

Synthesis of 6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarbonitrile



6-n-Propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarboxamide

10 (3.38 g, 16.5 mmol) was dissolved in pyridine (10.0 ml), and trifluoroacetic anhydride (3.51 ml, 24.8 mmol) was added to the solution with stirring under ice-cooling, and the mixture was stirred for 0.5 hour under ice-cooling and for 0.5 hour at room temperature. The reaction mixture was
15 acidified by adding water and conc. hydrochloric acid, and the insoluble solids were separated by filtration into solids and an aqueous solution. The solids were suspended in ether and stirred, and insolubles were removed, whereby an ether extract was obtained. The aqueous solution was
20 saturated with sodium chloride and then extracted with ethyl acetate to give an ethyl acetate extract. The ether extract and ethyl acetate extract were concentrated and purified by silica gel column chromatography (ethyl

acetate : chloroform = 2 : 5) to give the title compound as white crystals. The yield was 2.41 g (78.2%).

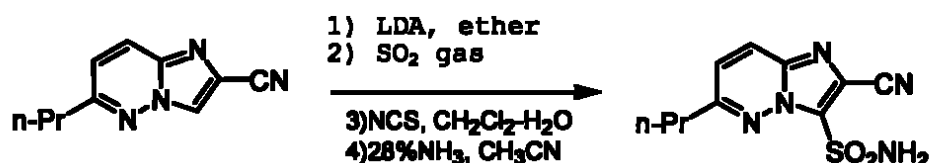
mp 81.8-82.4°C

¹H NMR(CDCl₃, δ): 1.02(3H, t, J=7.4 Hz), 1.80(2H, m),
5 2.83(2H, t, J=7.6 Hz), 7.08(1H, d, J=9.4 Hz), 7.88(1H, d, J=9.4 Hz), 8.30(1H, s).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3108, 2235, 1544, 1466, 1326, 1292, 1132, 984, 818.

10 Reference Example 28

Synthesis of 2-cyano-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



A solution of lithium diisopropylamide in heptane-tetrahydrofuran-ethyl benzene (2.0 M, 3.22 ml, 6.44 mmol)
15 was diluted with ether (30.0 ml), and a solution of 6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-ylcarbonitrile (1.00 g, 5.37 mmol) in ether (20.0 ml) was added dropwise thereto over 12 minutes at -60°C or less, and the mixture was stirred at -60°C for 1.5 hours. The unreacted starting
20 material remained without being dissolved, so tetrahydrofuran (20.0 ml) was added thereto and stirred at -60°C for 1.5 hours. A sulfur dioxide gas generated from

sodium hydrogen sulfite and conc. sulfuric acid was introduced thereinto at -60°C or less over 0.5 hour and stirred at -60°C or less for 20 minutes, and thereafter, the temperature of the mixture was increased gradually to 0°C . The precipitated solids were collected by filtration, and the solids were washed with ether. The resulting solids were added to a solution of N-chlorosuccinimide (1.15 g, 8.59 mmol) in dichloromethane (20.0 ml) and water (20.0 ml) and stirred for 1 hour under ice-cooling. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with chloroform. The organic layers were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered, and the filtrate was concentrated. The concentrated residue was diluted with acetonitrile (10.0 ml), and 28% ammonia water (2.0 ml) was added thereto under ice-cooling and stirred at the same temperature for 0.5 hour. The reaction mixture was concentrated, then water was added thereto, insoluble solids were collected by filtration, and the solids were washed with water. The resulting solids were washed with chloroform to give the title compound as white crystals. The yield was 0.20 g (14.0%).

mp $237.4-243.8^{\circ}\text{C}$

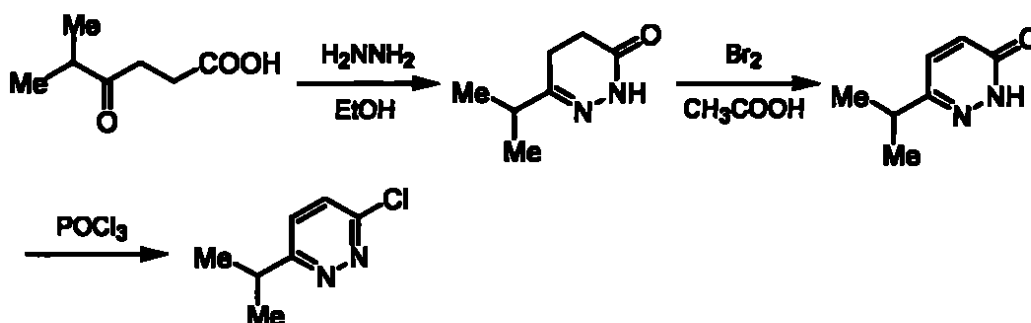
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.97(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.78(2H, m), 2.82(2H, t, $J=7.7$ Hz), 7.64(1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.20(2H, brs),

8.33(1H, d, J=9.6 Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3316, 3185, 2243, 1550, 1464, 1361, 1175, 606.

5 Reference Example 29

Synthesis of 3-chloro-6-isopropylpyridazine



(a) 5-Methyl-4-oxohexanoic acid (3.60 g, 25.0 mmol) and anhydrous hydrazine (0.80 g, 26.0 mmol) were heated for 3 hours in ethanol (36.0 ml) under stirring. After the reaction solution was concentrated under reduced pressure, hexane was added to the residues to precipitate crystals, and the crystals were collected by filtration to give 4,5-dihydro-6-isopropyl-3(2H)-pyridazinone as crystals. The yield was 3.10 g.

(b) 4,5-Dihydro-6-isopropyl-3(2H)-pyridazinone (3.10 g) was dissolved in acetic acid (30.0 ml), and bromine (3.50 g, 22.0 mmol) was added dropwise to the solution over 10 minutes under heating at 100°C with stirring. After the reaction solution was heated for 1 hour under reflux, the acetic acid was distilled away under reduced pressure, and

water (100 ml) was added to the residues which were then extracted 5 times with ethyl acetate. The extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to give a crude product of 6-isopropyl-3(2H)-pyridazinone. The yield was 3.30 g.

(c) 6-Isopropyl-3(2H)-pyridazinone (3.30 g) and phosphorus oxychloride (15.0 ml) were heated for 1 hour under reflux. After an excess of phosphorus oxychloride was distilled away, ice-water (200 ml) was added to the residues which were then adjusted to pH 6 with 20% aqueous sodium hydroxide solution. The reaction solution was extracted 3 times with ethyl acetate, and the extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : chloroform = 1 : 2) to give the title compound as pale red crystals. The yield was 1.60 g (40.8% based on 5-methyl-4-oxohexanoic acid).

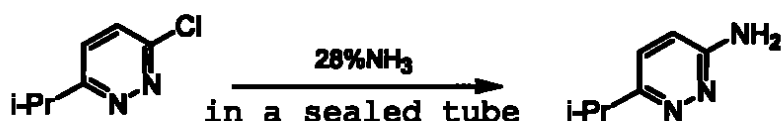
mp 32-33°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.35-1.40(6H, m), 3.33(1H, sept, $J=7.0$ Hz), 7.34(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44(1H, d, $J=8.8$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 1572, 1540, 1409, 1167, 1149, 1069, 1041, 854, 790.

Reference Example 30

Synthesis of 3-amino-6-isopropylpyridazine



3-Chloro-6-isopropylpyridazine (1.60 g, 10.2 mmol) and 28% ammonia water (15.0 ml) were introduced into a sealed tube reactor and stirred under pressure and heating at 140°C for 24 hours and at 165°C for 25 hours. The reaction solution was left and cooled, poured into water (30.0 ml), adjusted to pH 9, and extracted 3 times with ethyl acetate. The extracts were combined, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give crude crystals. The crystals, while being washed with diisopropyl ether-hexane, were filtered to give the title compound as pale brown crystals. The yield was 0.41 g (29.3%).

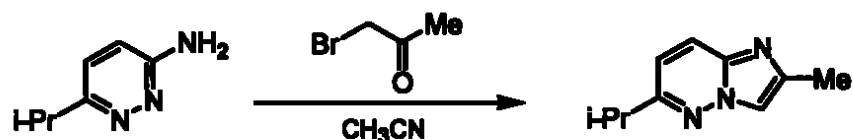
mp 131-132°C

¹H NMR(CDCl₃, δ): 1.30(6H, d, J=7.0 Hz), 3.17(1H, sept, J=7.0 Hz), 4.69(2H, brs), 6.72(1H, d, J=9.1 Hz), 7.12(1H, d, J=9.1 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3312, 3139, 1645, 1608, 1555, 1056, 850, 840, 651.

Reference Example 31

Synthesis of 6-isopropyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazine



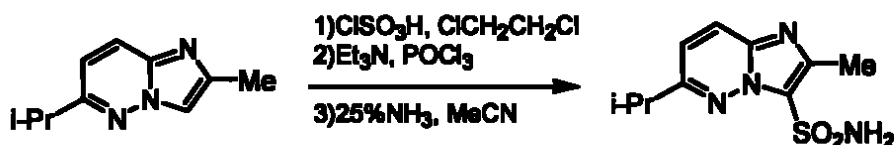
3-Amino-6-isopropylpyridazine (0.41 g, 2.99 mmol) and bromoacetone (0.53 g, 3.10 mmol) were mixed with acetonitrile (5.0 ml) and heated for 6 hours under reflux. After the reaction was completed, water (20.0 ml) was poured into the reaction solution and adjusted to pH 9 with 20% aqueous sodium hydroxide solution. The reaction solution was extracted twice with ethyl acetate, and the extracts were combined, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : chloroform = 1 : 1) to give the title compound as brown oil. The yield was 0.30 g (57.2%).

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.33(6H, d, $J=7.0$ Hz), 2.48(3H, d, $J=0.8$ Hz), 3.09(1H, sept, $J=7.0$ Hz), 6.90(1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.65-7.67(1H, m), 7.74(1H, d, $J=9.4$ Hz).

IR(Neat, cm^{-1}): 1539, 1327, 1289, 1123, 1084, 1042, 989, 815, 727.

Reference Example 32

Synthesis of 6-isopropyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale brown crystals by the same reaction as in Reference Example 4 except that

71
6-isopropyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield was 27.6%.

mp 199-200°C

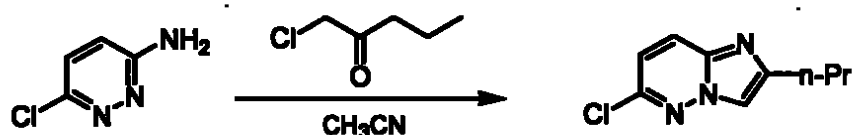
5 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.32(6H, d, $J=6.9$ Hz), 2.57(3H, s), 3.2-3.4(1H, m), 7.44(2H, brs), 7.47(1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.11(1H, d, $J=9.5$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3338, 3067, 1543, 1347, 1332, 1162, 1047, 828, 763, 740, 606.

10

Reference Example 33

Synthesis of 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine



A crude product was obtained by the same reaction as in Reference Example 31 except that 3-amino-6-chloropyridazine was used in place of 3-amino-6-isopropylpyridazine, and 1-chloro-2-pentanone was used in place of bromoacetone. This product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : chloroform = 1 : 2), to give the title compound as flesh-color crystals.

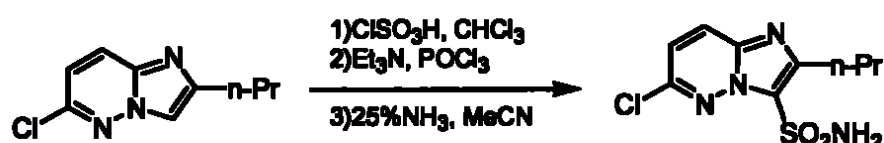
20 The yield was 43.7%.

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.00(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.79(2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.99(1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.71(1H, s), 7.80(1H, d, $J=9.4$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 1608, 1518, 1455, 1328, 1286, 1133, 1091, 987, 940, 818, 764, 708, 603, 508.

Reference Example 34

5 Synthesis of 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as white crystals in the same manner as in Reference Example 6 except that 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 2-chloro-6-n-butylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield was 45.1%.

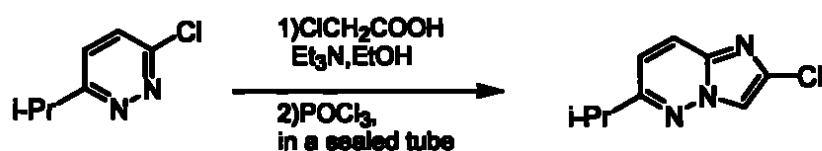
mp 155-156°C(dec.)

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.94(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.7-1.8(2H, m), 2.98(2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.59(1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.75(2H, brs), 8.30(1H, d, $J=9.5$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3404, 3259, 1524, 1359, 1298, 1180, 1164, 1142, 818, 737, 612.

Reference Example 35

20 Synthesis of 2-chloro-6-isopropylimidazo[1,2-b]pyridazine



Chloroacetic acid (0.32 g, 3.3 mmol), triethylamine (0.33 g, 3.3 mmol), ethanol (5.0 ml) and water (5.0 ml) were mixed and 3-amino-6-isopropylpyridazine (0.45 g, 3.28 mmol) was added thereto with stirring at room temperature, and after the mixture was heated at 80 to 90°C for 5 hours under stirring, the reaction solution was concentrated to dryness. The resulting solids and phosphorus oxychloride (5.0 ml) were stirred at 150°C for 12 hours in a sealed tube reactor. The reaction solution was left and cooled to room temperature and poured into water (50.0 ml) of 40 to 50°C, to decompose an excess of phosphorus oxychloride. The reaction solution was adjusted to pH 7 with 20% aqueous sodium hydroxide solution and extracted 3 times with ethyl acetate, and the extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : chloroform = 1 : 2), to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 0.15 g (23.4%).

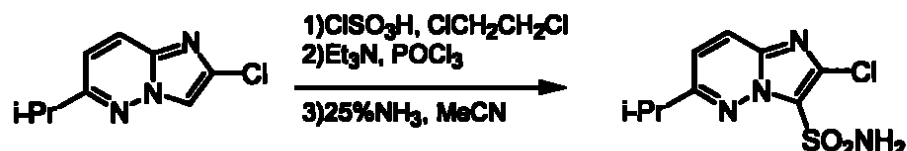
mp 69-71°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.34(6H, d, $J=7.0$ Hz), 3.11(1H, sept, $J=7.0$ Hz), 6.99(1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.75-7.8(2H, m).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3128, 3050, 1545, 1347, 1327, 1306, 1275, 1257, 1192, 1140, 1088, 1044, 961.

Reference Example 36

Synthesis of 2-chloro-6-isopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale brown crystals by the same reaction as in Reference Example 4 except that 2-chloro-6-isopropylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield was 28.5%.

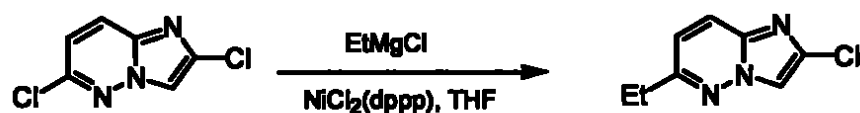
mp 179-180°C(dec.)

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.33(6H, d, $J=6.9$ Hz), 3.28(1H, sept, $J=6.9$ Hz), 7.61(1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.77(2H, brs), 8.21(1H, d, $J=9.5$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3347, 1549, 1460, 1379, 1366, 1357, 1331, 1317, 1254, 1174, 1166, 1069, 1036, 903, 826.

Reference Example 37

Synthesis of 2-chloro-6-ethylimidazo[1,2-b]pyridazine



The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 3 except that a solution of ethylmagnesium chloride in tetrahydrofuran was used in place of the solution of

668.
 IR(Nujol, cm^{-1}): 3317, 3211, 1365, 1356, 1325, 1172, 829,
 20 $J=9.4$ Hz).
 $J=7.6$ Hz), 7.54(1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.82(2H, brs), 8.19(1H, d,
 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.31(3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.95(2H, q,
 mp 204-205°C
 was 74.1%.

15 of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield
 2-chloro-6-ethylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place
 by the same reaction as in Reference Example 4 except that
 The title compound was obtained as pale brown crystals



10 Synthesis of 2-chloro-6-ethylimidazo[1,2-b]pyridazine-3-
 Reference Example 38

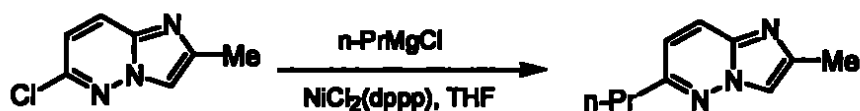
1189, 1142, 1121, 1059, 983, 953, 822.
 IR(Nujol, cm^{-1}): 3121, 3058, 1544, 1471, 1318, 1280, 1262,
 5 s).

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.35(3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.85(2H, q, $J=7.6$
 Hz), 6.97(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.75(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.80(1H,
 66.2%.

propylmagnesium chloride in tetrahydrofuran. The yield was

Reference Example 39

Synthesis of 2-methyl-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine



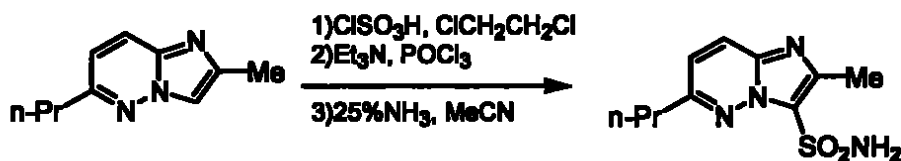
5 The title compound was obtained as pale reddish oil by
the same reaction as in Reference Example 1 except that a
solution of n-propylmagnesium chloride in ether was used in
place of the solution of ethylmagnesium bromide in ether,
and as the solvent, a tetrahydrofuran solvent was used in
10 place of the mixed solvent of ether and tetrahydrofuran.
The yield was 19.1%.

¹H NMR(CDCl₃, δ): 1.00(3H, t, J=7.4 Hz), 1.7-1.9(2H, m),
2.48(3H, d, J=0.7 Hz), 2.77(2H, t, J=7.5 Hz), 6.85(1H, d,
J=9.2 Hz), 7.66(1H, d, J=0.7 Hz), 7.72(1H, d, J=9.2 Hz).

15 IR(Nujol, cm⁻¹): 2961, 1541, 1464, 1326, 1296, 1153, 1124,
989, 816, 726.

Reference Example 40

20 Synthesis of 2-methyl-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-
ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale brown crystals

by the same reaction as in Reference Example 4 except that 2-methyl-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield was 14.6%.

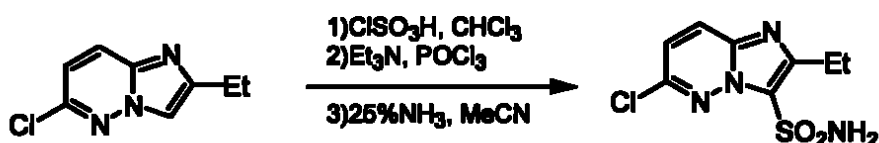
5 mp 178-179°C(dec.)

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.96(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.56(3H, s), 2.8-2.9(2H, m), 7.39(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.46(2H, brs), 8.08(1H, d, $J=9.3$ Hz).

10 IR(Nujol, cm^{-1}): 3384, 3327, 1543, 1508, 1420, 1348, 1327, 1309, 1162, 827.

Reference Example 41

Synthesis of 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



15 The title compound was obtained as white crystals by the same reaction as in Reference Example 6 except that 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 2-chloro-6-n-butylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield was 11.5%.

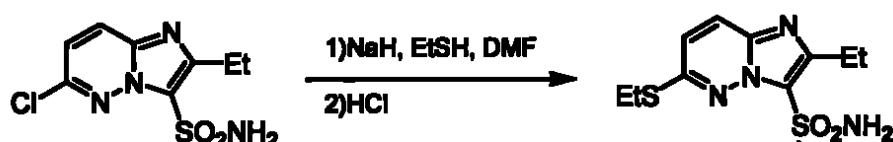
20 mp 201-203°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.27(3H, t, $J=7.5$ Hz), 3.01(2H, q, $J=7.5$ Hz), 7.59(1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.74(2H, s), 8.30(1H, d, $J=9.5$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3347, 1520, 1503, 1462, 1448, 1346, 1298, 1171, 1134, 1076, 819, 737.

Reference Example 42

5 Synthesis of 2-ethyl-6-ethylthioimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



60% sodium hydride (0.19 g, 4.75 mmol) was suspended in DMF (5.0 ml) and ethanethiol (0.29 g, 4.6 mmol) was added thereto with stirring. After evolution of hydrogen was ceased, 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide (0.30 g, 1.15 mmol) was added thereto and stirred at 50°C for 3 hours. After the reaction was completed, the reaction solution was poured into water (50.0 ml) and adjusted to pH 2 with dilute hydrochloric acid, and the precipitated crystals were filtered, washed with water and washed with ether, to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 0.19 g (57.3%).

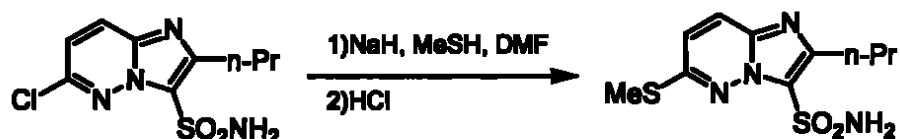
20 mp 164-165°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.26(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.37(3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.98(2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.31(2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.31(1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.39(2H, s), 8.01(1H, d, $J=9.5$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3384, 1353, 1336, 1301, 1163.

Reference Example 43

Synthesis of 6-methylthio-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 42 except that 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide, and methanethiol was used in place of ethanethiol. The yield was 73.3%.

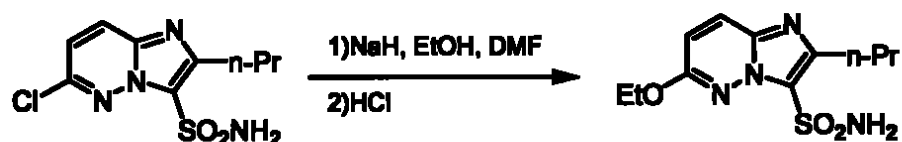
mp 185-187°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.93(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.6-1.8(2H, m), 2.67(3H, s), 2.94(2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.36(1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.39(2H, brs), 8.01(1H, d, $J=9.5$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3378, 1536, 1446, 1307, 1171, 823, 616.

Reference Example 44

Synthesis of 6-ethoxy-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 42 except that 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide, and ethanol was used in place of ethanethiol. The yield was 77.7%:

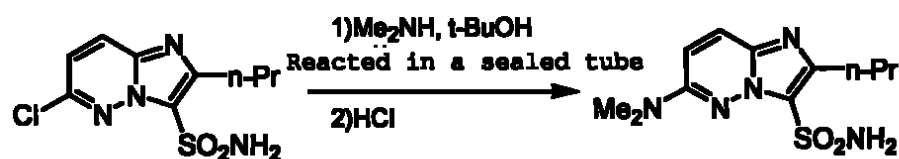
mp 170-176°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.93(3H, t, J=7.4 Hz), 1.39(3H, t, J=7.0 Hz), 1.6-1.8(2H, m), 2.91(2H, t, J=7.4 Hz), 4.48(2H, q, J=7.0 Hz), 7.06(1H, d, J=9.7 Hz), 7.40(2H, brs), 8.06(1H, d, J=9.7 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3351, 1551, 1504, 1346, 1166, 823, 629.

15 Reference Example 45

Synthesis of 6-dimethylamino-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



A mixture of 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide (0.50 g, 1.81 mmol), 50% aqueous dimethylamine (1.0 ml) and t-butanol (5.0 ml) was

heated at 100°C for 8 hours with stirring in a sealed tube reactor. The reaction solution was left and cooled to room temperature, poured into water (50.0 ml) and adjusted to pH 6 with dilute hydrochloric acid, to precipitate crystals which were then filtered and washed with water, to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 0.38 g (74.0%).

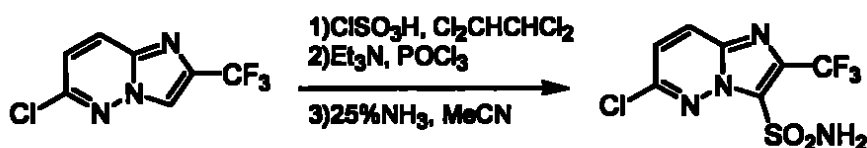
mp 215-217°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 0.92(3H, t, J=7.3 Hz), 1.6-1.8(2H, m), 2.87(2H, t, J=7.4 Hz), 3.00(6H, s), 7.13(2H, brs), 7.20(1H, d, J=10.0 Hz), 7.86(1H, d, J=10.0 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3340, 1565, 1501, 1345, 1318, 1163, 810, 623.

Reference Example 46

Synthesis of 6-chloro-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



6-Chloro-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazine

(6.00 g, 27.1 mmol) was dissolved in 1,1,2,2-tetrachloroethane (60.0 ml), and chlorosulfonic acid (97%, 2.80 ml, 40.7 mmol) was added to the solution with stirring at room temperature. The mixture was heated for 8 hours

under reflux and then cooled to room temperature, and triethylamine (4.39 g, 43.4 mmol) and phosphorus oxychloride (7.47 g, 48.7 mmol) were added dropwise thereto. The reaction mixture was heated at 120°C for 3 hours with stirring and then cooled to 50°C, and water (150 ml) was added thereto. After the reaction solution was partitioned, the aqueous layer was extracted twice with chloroform, and the organic layers were combined, washed twice with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residues were dissolved in acetonitrile (100 ml) and stirred at room temperature, during which ammonia water (14 M, 9.00 ml, 126 mmol) was added thereto. The reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours, poured into ice-water (400 ml) and adjusted to pH 2 with conc. hydrochloric acid, to precipitate crystals which were then filtered and washed with water. The crystals were dried and then purified by silica gel chromatography (ethyl acetate : chloroform = 1 : 9 → 1 : 4 → 1 : 2), to give the title compound as colorless crystals. The yield was 3.80 g (46.6%).

mp 223.0–223.5°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.77(1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.20(2H, brs), 8.52(1H, d, $J=9.6$ Hz).

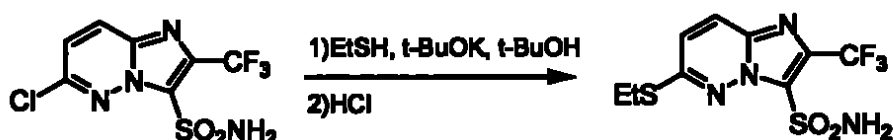
^{19}F NMR(DMSO- d_6 , δ): -58.48

IR(Nujol, cm^{-1}): 3177, 3104, 3089, 3069, 1568, 1530, 1452,

1385, 1371, 1361, 1307, 1243, 1173, 1157, 1133, 1119, 1041, 928, 840.

Reference Example 47

5 Synthesis of 6-ethylthio-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



6-Chloro-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide (1.00 g, 3.33 mmol) was suspended in t-butyl alcohol (20.0 ml) and stirred at room temperature, during which potassium t-butoxide (80%, 1.40 g, 9.98 mmol) and ethanethiol (0.54 ml, 7.29 mmol) were added thereto. After the mixture was heated for 4 hours under reflux, the reaction solution was left and cooled to room temperature, poured into ice-water (200 ml) and adjusted to pH 3. The precipitated crystals were filtered and washed with water to give the title compound as colorless crystals. The yield was 0.54 g (50.0%).

mp 208-210°C

¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.35 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.83 (2H, brs), 8.18 (1H, d, J=9.6 Hz).

¹⁹F NMR (DMSO-d₆, δ): -58.22

IR(Nujol, cm^{-1}): 3368, 3198, 3100, 3061, 1598, 1540, 1532, 1455, 1375, 1360, 1320, 1210, 1182, 1162, 1130, 1112, 1038, 973, 916, 820.

5 Reference Example 48

Synthesis of 6-ethoxy-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 42 except that 6-chloro-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide, and ethanol was used in place of ethanethiol. The yield was 83.1%.

mp 191-192°C

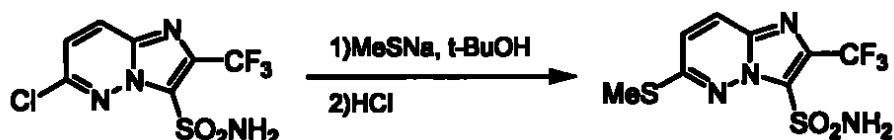
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.41(3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.55(2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.25(1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.88(2H, brs), 8.26(1H, d, $J=9.8$ Hz).

^{19}F NMR(DMSO- d_6 , δ): -58.17

IR(Nujol, cm^{-1}): 3370, 3266, 1618, 1558, 1522, 1493, 1473, 1388, 1371, 1324, 1315, 1296, 1234, 1203, 1180, 1165, 1147, 1122, 1041, 1024, 1003, 906, 828, 732.

Reference Example 49

Synthesis of 6-methylthio-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as colorless crystals by the same reaction as in Reference Example 47 except that an aqueous solution of methanethiol sodium salt was used in place of the combination of potassium t-butoxide and ethanethiol. The yield was 87.5%.

mp 272-273°C

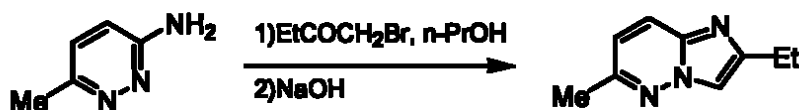
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.71(3H, s), 7.53(1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.84(2H, brs), 8.18(1H, d, $J=9.6$ Hz).

^{19}F NMR(DMSO- d_6 , δ): -58.25

IR(Nujol, cm^{-1}): 3356, 3260, 3095, 3029, 1557, 1538, 1523, 1449, 1372, 1360, 1307, 1206, 1182, 1168, 1144, 1115, 1037, 929, 823.

Reference Example 50

Synthesis of 2-ethyl-6-methylimidazo[1,2-b]pyridazine



3-Amino-6-methylpyridazine (4.00 g, 27.5 mmol) and 1-bromo-2-butanone (90%, 7.38 g, 44.0 mmol) were heated in 1-propanol (40.0 ml) for 13 hours under reflux. The reaction

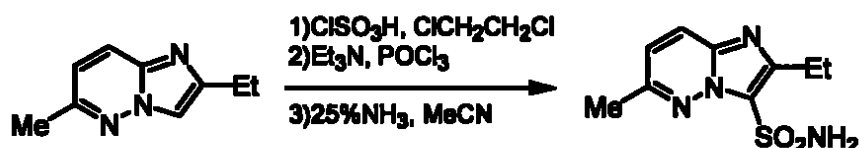
solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure, and then the residues were dissolved in acetone (50.0 ml) and neutralized with 20% aqueous sodium hydroxide solution. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then the residues were dissolved in chloroform, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The residues were purified by silica gel column chromatography (isopropanol : hexane = 1 : 2), to give the title compound as gray crystals. The yield was 2.33 g (39.4%).

mp 53-55°C

^1H NMR(CDCl_3 , δ): 1.35(3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.53(3H, s), 2.84(2H, q, $J=7.5$ Hz), 6.84(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.65(1H, s), 7.72(1H, d, $J=9.2$ Hz).

Reference Example 51

Synthesis of 2-ethyl-6-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale brown crystals by the same reaction as in Reference Example 2 except that 2-ethyl-6-methylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 6-ethyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield was

44.0%.

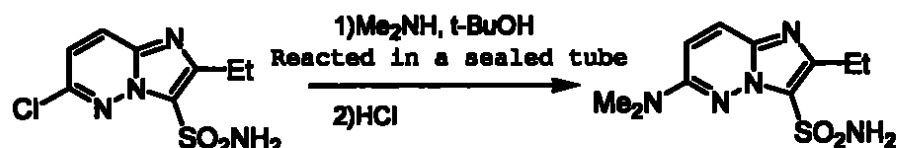
mp 198-199°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.25(3H, t, J=7.5 Hz), 2.62(3H, s),
2.99(2H, q, J=7.5 Hz), 7.34(1H, d, J=9.3 Hz), 7.49(2H, brs),
5 8.08(1H, d, J=9.3 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3312, 3195, 3061, 1578, 1546, 1489, 1397,
1383, 1363, 1342, 1306, 1202, 1169, 1133, 1083, 1036, 990,
906, 853, 818.

10 Reference Example 52

Synthesis of 2-ethyl-6-dimethylaminoimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as colorless crystals
15 by the same reaction as in Reference Example 45 except that
6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was
used in place of 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]
pyridazin-3-ylsulfonamide. The yield was 87.4%.

mp 211-213°C

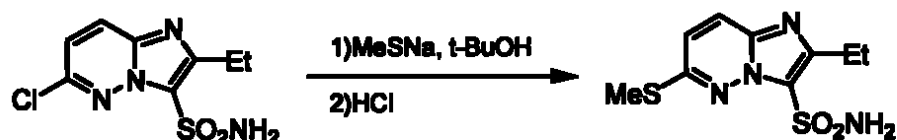
20 ¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.22(3H, t, J=7.5 Hz), 2.91(2H, q,
J=7.5 Hz), 3.10(6H, s), 7.14(2H, brs), 7.19(1H, d, J=10.0
Hz), 7.85(1H, d, J=10.0 Hz).

IR(Nujol, cm⁻¹): 3318, 2695, 1629, 1604, 1556, 1504, 1462,

1429, 1406, 1375, 1363, 1349, 1334, 1323, 1312, 1276, 1221,
1183, 1163, 1148, 1100, 1061, 1049, 970.

Reference Example 53

5 Synthesis of 2-ethyl-6-methylthioimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as colorless crystals
by the same reaction as in Reference Example 47 except that
10 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was
used in place of 6-chloro-2-trifluoromethylimidazo[1,2-
b]pyridazin-3-ylsulfonamide, and an aqueous solution of
methanethiol sodium salt was used in place of the
combination of potassium t-butoxide and ethanethiol. The
15 yield was 78.3%.

mp 196-197°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.26(3H, t, J=7.5 Hz), 2.67(3H, s),
2.98(2H, q, J=7.5 Hz), 7.36(1H, d, J=9.5 Hz), 7.40(2H, brs),
8.00(1H, d, J=9.5 Hz).

20

Reference Example 54

Synthesis of 2-ethyl-6-methylsulfonylimidazo[1,2-
b]pyridazin-3-ylsulfonamide



2-Ethyl-6-methylthioimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide (1.10 g, 4.04 mmol) was dissolved in DMF (10.0 ml) and stirred under ice-cooling, during which m-
5 chloro-perbenzoic acid (abbreviated into mCPBA) (70%, 2.48 g, 10.1 mmol) was added thereto. The mixture was stirred under ice-cooling for 1 hour and at room temperature for 3 hours, and then the reaction solution was poured into water (50.0 ml), and 25% ammonia water (1.0 ml) was added thereto.
10 After the reaction solution was stirred for 5 minutes, the precipitated crystals were filtered and washed with water, to give the title compound as colorless crystals. The yield was 1.04 g (84.5%).

mp 225-226°C

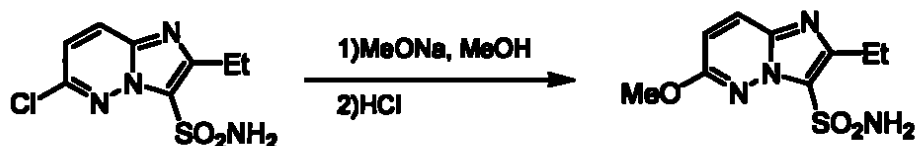
15 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.29(3H, t, $J=7.5$ Hz), 3.09(2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.63(3H, s), 7.89(2H, brs), 7.94(1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.53(1H, d, $J=9.5$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3615, 3352, 3015, 1608, 1547, 1523, 1505, 1455, 1411, 1396, 1369, 1339, 1313, 1266, 1210, 1171, 1158,
20 1130, 1117, 1082, 1000, 969, 919, 826.

Reference Example 55

Synthesis of 2-ethyl-6-methoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-

ylsulfonamide



6-Chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-

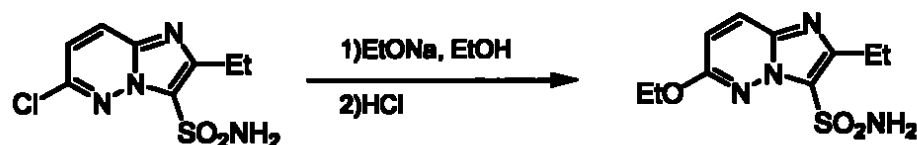
ylsulfonamide (1.50 g, 5.75 mmol) was suspended in methanol (30.0 ml) and stirred at room temperature, during which
5 sodium methoxide (28%, 3.34 g, 17.3 mmol) was added thereto. The mixture was heated for 5 hours under reflux, and then the reaction solution was poured into ice-water (200 ml) and adjusted to pH 2 with conc. hydrochloric acid. The precipitated crystals were filtered and washed with water,
10 to give the title compound as colorless crystals. The yield was 1.02 g (69.3%).

mp 213-214°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.24(3H, t, J=7.5 Hz), 2.96(2H, q, J=7.5 Hz), 4.05(3H, s), 7.08(1H, d, J=9.6 Hz), 7.42(2H, brs), 8.06(1H, d, J=9.6 Hz).

Reference Example 56

Synthesis of 2-ethyl-6-ethoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



20 The title compound was obtained as pale orange crystals by the same reaction as in Reference Example 55

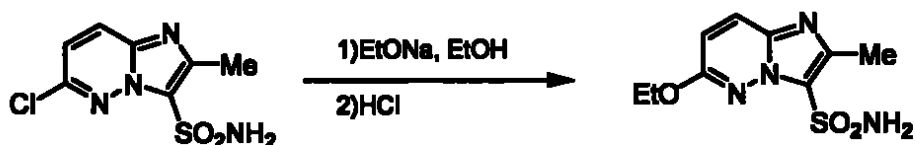
except that a combination of sodium ethoxide and ethanol was used in place of the combination of sodium methoxide and methanol. The yield was 68.0%.

mp 200-202°C

- 5 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.25(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.39(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.96(2H, q, $J=7.5$ Hz), 4.49(2H, q, 7.1 Hz), 7.05(1H, d, $J=9.7$ Hz), 7.40(2H, brs), 8.06(1H, d, $J=9.7$ Hz). IR(Nujol, cm^{-1}): 3320, 1340, 1280, 1210, 1165, 825.

10 Reference Example 57

Synthesis of 6-ethoxy-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



- 15 The title compound was obtained as white crystals by the same reaction as in Reference Example 55 except that 6-chloro-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide, and a combination of sodium ethoxide and ethanol was used in place of the combination of sodium methoxide and methanol. The yield was 92.0%.

20 mp 225-226°C

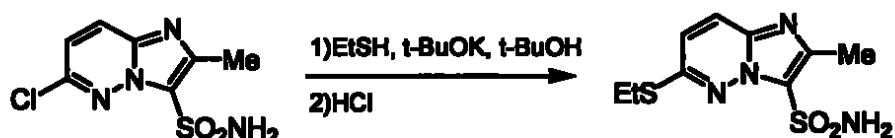
- ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.39(3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.55(3H, s), 4.50(2H, q, $J=7.5$ Hz), 7.03(1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.38(2H, brs),

8.02 (1H, d, J=9.6 Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3355, 1349, 1293, 1222, 1172, 826.

Reference Example 58

5 Synthesis of 6-ethylthio-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale brown crystals by the same reaction as in Reference Example 47 except that 6-chloro-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide. The yield was 62.0%.

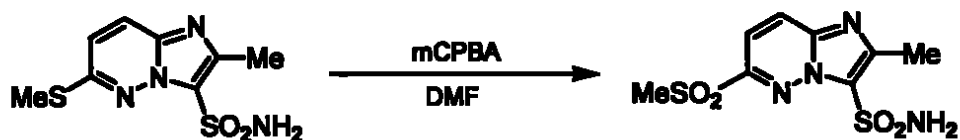
mp 217-219°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.36(3H, t, J=7.2 Hz), 2.56(3H, s), 3.30(2H, q, J=7.2 Hz), 7.29(1H, d, J=9.3 Hz), 7.38(2H, brs), 7.97(1H, d, J=9.3 Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3380, 1343, 1303, 1169, 1141, 1068, 816.

Reference Example 59

20 Synthesis of 2-methyl-6-methylsulfonylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 54 except that 2-methyl-6-methylthioimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 2-ethyl-6-methylthioimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide. The yield was 84.0%.

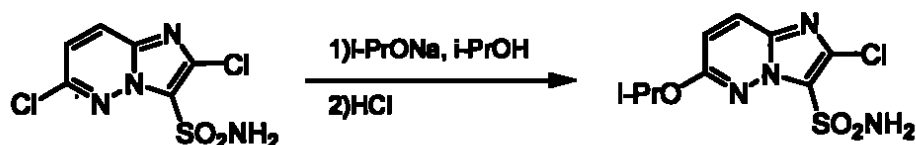
mp 245-246°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.69(3H, s), 3.63(3H, s), 7.88(2H, brs), 7.88(1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.50(1H, d, $J=9.6$ Hz).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3380, 1348, 1323, 1174, 1122, 778, 723.

Reference Example 60

Synthesis of 2-chloro-6-isopropoxyimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as white crystals by the same reaction as in Reference Example 55 except that 2,6-dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-ethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide, and a combination of sodium isopropoxide and isopropanol was used in place of the combination of sodium methoxide and methanol. The yield was 82.6%.

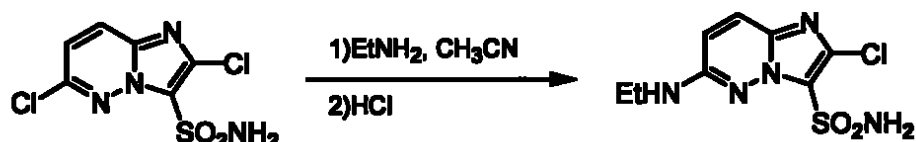
mp 213-214°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.40(6H, d, $J=6.0$ Hz), 5.48(1H, sept,

J=6.0 Hz), 7.10(1H, d, J=9.6 Hz), 7.74(2H, s), 8.09(1H, d, J=9.6 Hz).

Reference Example 61

5 Synthesis of 2-chloro-6-ethylaminoimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



2,6-Dichloroimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide

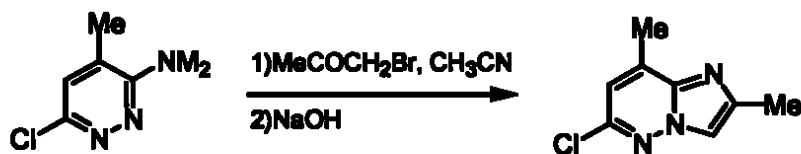
(2.00 g, 7.50 mmol) and ethylamine (50%, 10.0 ml) were stirred in acetonitrile (100 ml) at 70°C for 8 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness, dissolved in ice-water (50.0 ml), and adjusted to pH 6 with conc. hydrochloric acid. The precipitated crystals were filtered and washed with water to give the title compound as pale yellow crystals. The yield was 1.10 g (53.3%).

15 mp 218-220°C

¹H NMR(DMSO-d₆, δ): 1.22(3H, t), 3.23-3.67(2H, m), 6.90(1H, d), 7.27(2H, brs), 7.67(1H, d).

Reference Example 62

20 Synthesis of 6-chloro-2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazine



3-Amino-6-chloro-4-methylpyridazine (5.50 g, 38.3 mmol) and bromoacetone (6.90 g, 40.0 mmol) were heated in acetonitrile (50.0 ml) for 8 hours under reflux. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and water (100 ml) was added to the residues which were then adjusted to pH 9 with 20% aqueous sodium hydroxide and extracted twice with ethyl acetate. The extracts were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated, and the residues were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate : chloroform = 1 : 2), to give the title compound as white crystals. The yield was 3.80 g (54.6%).

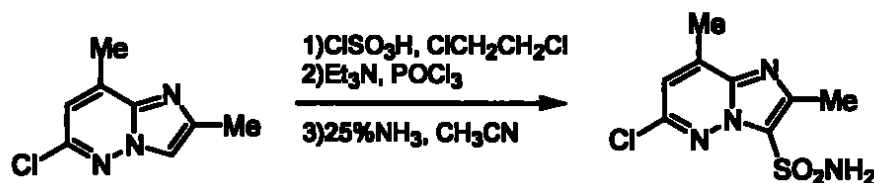
mp 109-110°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 2.49-2.50 (3H, m), 2.63-2.64 (3H, m), 6.83-6.85 (1H, m), 7.66 (1H, s).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3129, 1592, 1532, 1289, 1113, 1092, 985, 928, 843, 772.

Reference Example 63

Synthesis of 6-chloro-2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as white crystals by

the same reaction as in Reference Example 2 except that 6-chloro-2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazine was used in place of 6-ethyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazine. The yield was 51.1%.

5 mp 247-248°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.59(6H, s), 7.5-7.6(1H, m), 7.71(2H, brs).

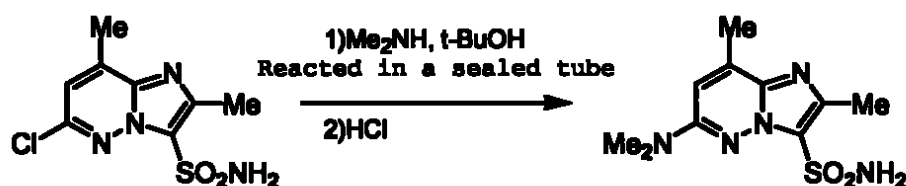
IR(Nujol, cm^{-1}): 3324, 3160, 3063, 1557, 1509, 1459, 1377, 1340, 1295, 1170, 1134, 1067, 933, 910, 863, 724, 613.

10

Reference Example 64

Synthesis of 2,8-dimethyl-6-dimethylaminoimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide

15



20

The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 45 except that 6-chloro-2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide. The yield was 85.9%.

mp 248-249°C

25

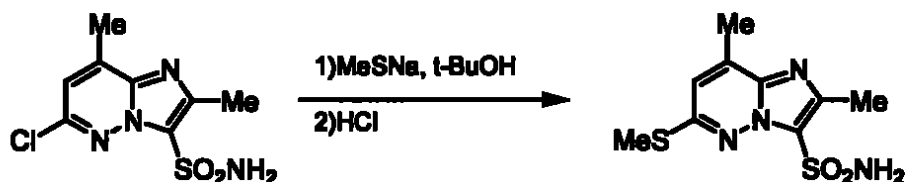
^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.4-2.5(6H, m), 3.08(6H, s), 7.08(1H,

s), 7.12(2H, brs).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3349, 1611, 1525, 1352, 1320, 1184, 1166, 1135, 901, 763, 619.

5 Reference Example 65

Synthesis of 2,8-dimethyl-6-methylthioimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide



The title compound was obtained as pale yellow crystals by the same reaction as in Reference Example 47 except that 6-chloro-2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide was used in place of 6-chloro-2-trifluoromethylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonamide, and an aqueous solution of methanethiol sodium salt was used in place of the combination of ethanethiol and potassium t-butoxide. The yield was 62.2%.

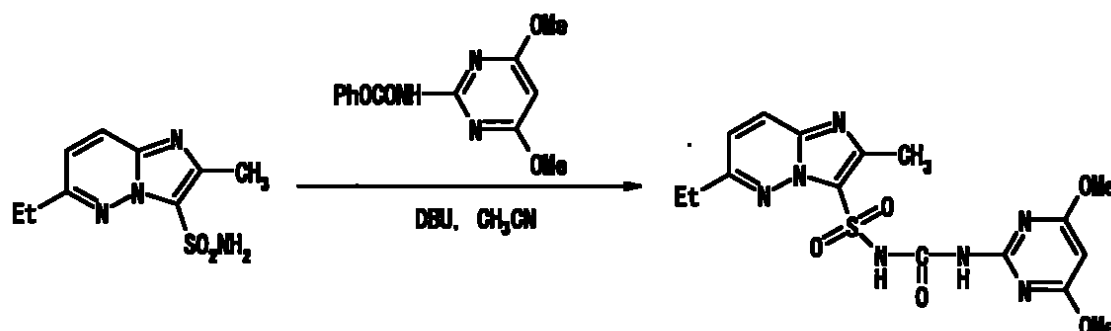
mp 233-234°C

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.50(3H, s), 2.55(3H, s), 2.64(3H, s), 7.24-7.25(1H, m), 7.38(2H, brs).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3373, 1346, 1292, 1179, 1138, 1127, 858, 730, 611.

Synthesis Example 1

Synthesis of 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(6-ethyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)urea (Compound No. 13)



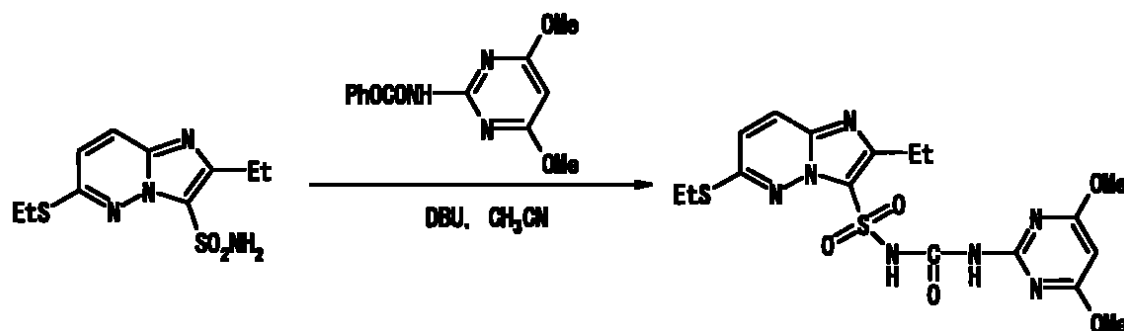
5 As shown in the above reaction scheme, 6-ethyl-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-sulfonamide (0.60 g, 2.50 mmol) and phenyl N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamate (0.76 g, 2.76 mmol) were suspended in acetonitrile (10 ml) and stirred under ice-cooling, during which DBU (0.46 g, 10 3.02 mmol) was added thereto. The temperature of the reaction solution was increased to room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature for 4 hours. The reaction solution was poured into ice-water (150 ml) and adjusted to pH 3 with conc. hydrochloric acid. The 15 reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes, and the precipitated crystals were washed with water, acetonitrile and diethyl ether in this order, and collected by filtration. The crystals were dried under reduced pressure to give the title compound as colorless 20 crystals. The yield was 0.55 g (52%), and the melting point was 172 to 174°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ ppm): 1.02(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64(3H, s), 2.69(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.97(6H, s), 6.03(1H, s), 7.44(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 10.56(1H, s), 13.21(1H, brs).

5

Synthesis Example 2

Synthesis of 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(2-ethyl-6-ethylthioimidazo[1,2-b]pyrimidin-3-ylsulfonyl)urea
(Compound No. 7)



10

As shown in the above reaction scheme, 2-ethyl-6-ethylthioimidazo[1,2-b]pyridazin-3-sulfonamide (0.19 g, 0.66 mmol) and phenyl N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamate (0.20 g, 0.73 mmol) were suspended in acetonitrile (5 ml) and stirred at room temperature, during which DBU (0.11 g, 0.73 mmol) was added thereto. After the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, the reaction solution was poured into water (50 ml) and adjusted to pH 2 with dilute hydrochloric acid. The precipitated crystals were collected by filtration, and washed with water and ether in this order. The crystals

15

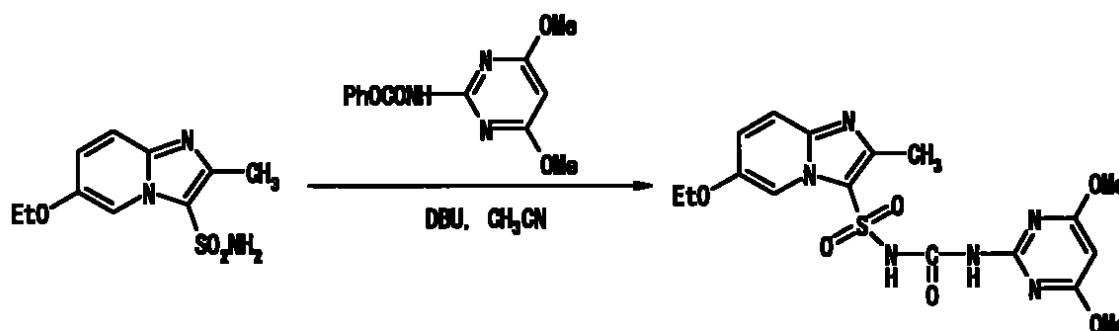
20

were dried under reduced pressure to give the title compound as colorless crystals. The yield was 0.18 g (58%), and the melting point was 160 to 165°C (dec.).

¹H NMR(DMSO-d₆, δppm):1.21(3H, t, J=7.5Hz), 1.31(3H, t, J=7.5Hz), 3.0-3.2(4H, m), 3.93(6H, s), 6.06(1H, s), 7.42(1H, d, J=9.5Hz), 8.09(1H, d, J=9.6Hz), 10.59(1H, brs), 12.9(1H, brs).

Synthesis Example 3

10 Synthesis of 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(6-ethoxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-ylsulfonyl)urea (Compound No. 32)



15 As shown in the above reaction scheme, 6-ethoxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-sulfonamide (0.04 g, 0.156 mmol) and phenyl N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamate (0.048 g, 0.172 mmol) were suspended in acetonitrile (1 ml) and stirred at room temperature, during which DBU (0.026 g, 0.172 mmol) was added thereto. After the mixture was
20 stirred at room temperature for 2 hours, the reaction solution was poured into water (20 ml) and adjusted to pH 3

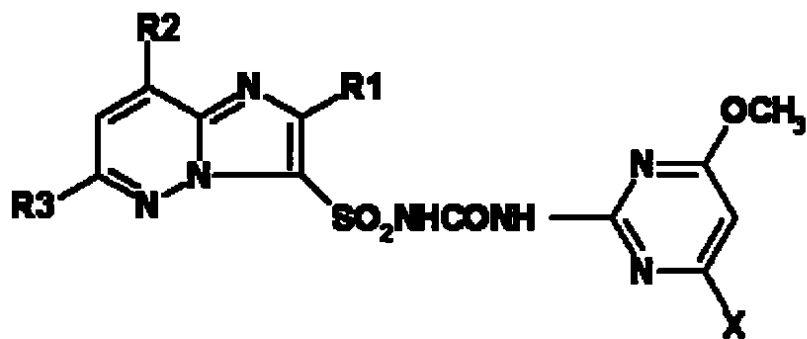
with dilute hydrochloric acid. The precipitated crystals were collected by filtration, and washed with water and ether in this order. The crystals were dried under reduced pressure to give the title compound as pale brown crystals.

5 The yield was 0.06 g (87%), and the melting point was 159 to 164°C (dec.).

¹H NMR(DMSO-d₆, δppm):1.38(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 3.92(6H, s), 4.05(2H, q, J=6.9Hz), 6.00(1H, s), 7.3-7.5(1H, m), 7.65(1H, d, J=9.7Hz), 8.3-8.4(1H, m), 10.54(1H, brs),
10 12.7-13.0(1H, brs).

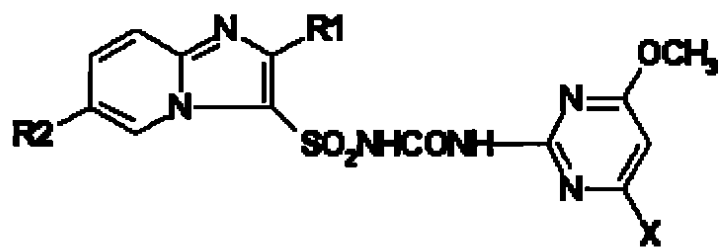
The compounds shown in Tables 1 to 4 below and Compound No. 35 were synthesized in the same manner as described above. As control compounds used in test
15 examples shown later, Comparative Compounds 1 and 2 were also synthesized. In the tables, Compound Nos. 13, 7 and 32 described above are also shown.

Table 1



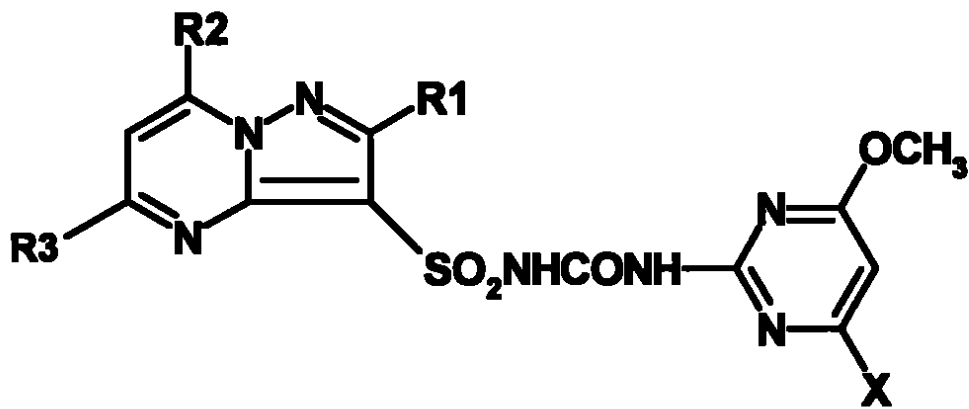
Compound No.	R1	R2	R3	X	mp (°C)
1	C ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	182-184
2	C ₂ H ₅	H	Cl	OCH ₃	174-175
3	Cl	H	NHC ₂ H ₅	OCH ₃	169-171
4	C ₂ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	174-176
5	C ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	180-181
6	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	OCH ₃	118-123 (dec.)
7	C ₂ H ₅	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	160-165 (dec.)
8	C ₂ H ₅	H	SCH ₃	OCH ₃	146-148
9	C ₂ H ₅	H	SO ₂ CH ₃	OCH ₃	206-208
10	CF ₃	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	169-171
11	CF ₃	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	179-180
12	CF ₃	H	SCH ₃	OCH ₃	266-267
13	CH ₃	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	172-174
14	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	183-185 (dec.)
15	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	266-268 (dec.)
16	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	168-170 (dec.)
17	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	241
18	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	163-165
19	CH ₃	H	SCH ₃	OCH ₃	178-180 (dec.)
20	CH ₃	CH ₃	SCH ₃	OCH ₃	191-193 (dec.)
21	CH ₃	H	SO ₂ CH ₃	OCH ₃	246-248 (dec.)
22	Cl	H	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	193-195
23	Cl	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	168-169
24	Cl	H	OC ₃ H ₇ (i)	OCH ₃	178-180
25	Cl	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	180-182
26	Cl	H	SCH ₃	OCH ₃	163-165
27	Cl	H	SCH ₃	CH ₃	172-174
28	n-C ₃ H ₇	H	Cl	OCH ₃	183-188 (dec.)
29	n-C ₃ H ₇	H	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	203-206 (dec.)
30	n-C ₃ H ₇	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	177-178 (dec.)
31	n-C ₃ H ₇	H	SCH ₃	OCH ₃	176-178 (dec.)
Comparison 1	CH ₃	H	H	OCH ₃	173-175 (dec.)
Comparison 2	Cl	H	H	OCH ₃	189-190

Table 2



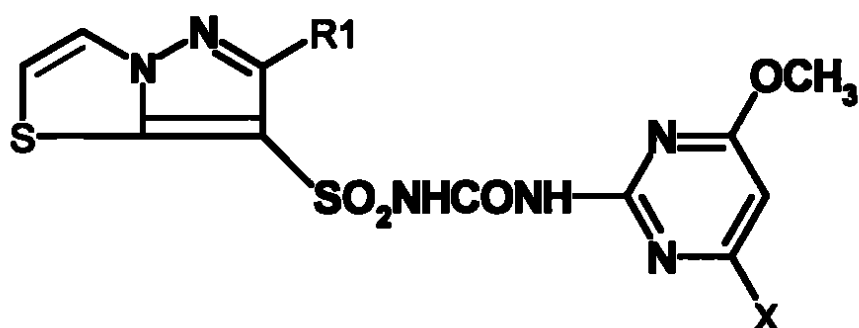
Compound No.	R1	R2	X	Melting point (°C)
32	CH ₃	OC ₂ H ₅	OCH ₃	159-164 (dec.)

5 Table 3



Compound No.	R1	R2	R3	X	Melting point (°C)
33	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	211-213
34	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-185

Table 4



Compound No.	R1	X	Melting point (°C)
35	SO ₂ CH ₃	OCH ₃	190-201

NMR data (DMSO-d₆, δppm)

Compound No.1:

1.32(3H, t, J=7.5 Hz), 2.37(3H, s), 3.06(2H, q, J=7.5 Hz),
 5 3.99(6H, s), 6.02(1H, s), 7.38(1H, d, J=9.3 Hz), 8.14(1H, d,
 J=9.3 Hz), 10.55(1H, s), 13.26(1H, brs).

Compound No.2:

1.33(3H, t, J=7.5 Hz), 3.09(2H, q, J=7.5 Hz), 3.99(6H, s),
 10 6.00(1H, s), 7.63(1H, d, J=9.6 Hz), 8.35(1H, d, J=9.6 Hz),
 10.58(1H, brs), 13.37(1H, brs).

Compound No.3:

1.00(3H, t), 2.80-3.23(2H, m), 3.96(6H, s), 5.98(1H, s),
 15 6.93(1H, d), 7.38(1H, s), 7.80(1H, d), 10.60(1H, brs),
 13.02(1H, brs).

Compound No.4:

1.28(3H, t, J=7.5 Hz), 2.94(6H, s), 2.98(2H, q, J=7.5 Hz),
3.92(6H, s), 6.01(1H, s), 7.22(1H, d, J=10.0 Hz), 7.90(1H,
d, J=10.0 Hz), 10.53(1H, s), 12.85(1H, brs).

5 Compound No.5:

1.24(3H, t, J=7.0 Hz), 1.31(3H, t, J=7.5 Hz), 3.03(2H, q,
J=7.5 Hz), 3.94(6H, s), 4.17(2H, q, J=7.0 Hz), 6.04(1H, s),
7.11(1H, d, J=9.7 Hz), 8.12(1H, d, J=9.7 Hz), 10.57(1H,
brs), 13.00(1H, brs).

10

Compound No.6:

1.30(3H, t, J=7.5 Hz), 3.03(2H, q, J=7.5 Hz), 3.80(3H, s),
3.92(6H, s), 6.02(1H, s), 7.15(1H, d, J=9.7 Hz), 8.10(1H, d,
J=9.7 Hz), 10.56(1H, s), 13.01(1H, brs).

15

Compound No.7: See Synthesis Example 2.

Compound No.8:

1.31(3H, t, J=7.5 Hz), 2.47(3H, s), 3.06(2H, q, J=7.5 Hz),
3.93(6H, s), 6.04(1H, s), 7.45(1H, d, J=9.6 Hz), 8.09(1H, d,
J=9.6 Hz), 10.57(1H, brs), 12.96(1H, brs).

20

Compound No.9:

1.36(3H, t, J=7.5 Hz), 3.18(2H, q, J=7.5 Hz), 3.26(3H, s),
3.95(6H, s), 5.99(1H, s), 7.99(1H, d, J=9.5 Hz), 8.58(1H, d,

25

J=9.5 Hz), 10.56(1H, s), 13.34(1H, brs).

Compound No.10:

1.24(3H, t, J=7.0 Hz), 3.94(6H, s), 4.20(2H, q, J=7.0 Hz),
5 6.06(1H, s), 7.31(1H, d, J=9.8 Hz), 8.34(1H, d, J=9.8 Hz),
10.70(1H, brs), 13.26(1H, brs).

Compound No.11:

1.24(3H, t, J=7.3 Hz), 3.08(2H, q, J=7.3 Hz), 3.94(6H, s),
10 5.94(1H, s), 7.58(1H, d, J=9.6 Hz), 8.28(1H, d, J=9.6 Hz),
10.69(1H, brs), 13.21(1H, brs).

Compound No.12:

2.49(3H, s), 3.93(6H, s), 6.04(1H, s), 7.63(1H, d, J=9.6
15 Hz), 8.29(1H, d, J=9.6 Hz), 10.69(1H, brs), 13.23(1H, brs).

Compound No.13: See Synthesis Example 1.

Compound No.14:

20 2.55(3H, s), 2.94(6H, s), 3.92(6H, s), 6.00(1H, s), 7.21(1H,
d, J=9.9 Hz), 7.85(1H, d, J=9.9 Hz), 10.52(1H, brs),
12.85(1H, brs).

Compound No.15:

25 2.46(3H, s), 2.55(3H, s), 2.92(6H, s), 3.92(6H, s), 6.02(1H,

s), 7.10-7.11(1H, m), 10.52(1H, s), 12.83(1H, s).

Compound No.16:

1.26(3H, t, J=7.5 Hz), 2.63(3H, s), 3.96(6H, s), 4.21(2H, q,
5 J=7.5 Hz), 6.02(1H, s), 7.11(1H, d, J=9.9 Hz), 8.10(1H, d,
J=9.9 Hz), 10.54(1H, brs), 13.00(1H, brs).

Compound No.17:

2.60(3H, s), 3.81(3H, s), 3.92(6H, s), 6.01(1H, s), 7.14(1H,
10 d, J=9.7 Hz), 8.10(1H, d, J=9.7 Hz), 10.56(1H, brs),
13.01(1H, brs).

Compound No.18:

1.23(3H, t, J=7.5 Hz), 2.63(3H, s), 3.08(2H, q, J=7.5 Hz),
15 3.95(6H, s), 5.99(1H, s), 7.35(1H, d, J=9.6 Hz), 8.02(1H, d,
J=9.6 Hz), 10.50(1H, brs), 12.90(1H, brs).

Compound No.19:

20 Compound No.20:

2.44(3H, s), 2.50(3H, s), 2.62(3H, s), 3.93(6H, s), 6.03(1H,
s), 7.32(1H, s), 10.56(1H, s), 12.93(1H, s).

Compound No.21:

25 2.75(3H, s), 3.28(3H, s), 3.96(6H, s), 5.98(1H, s), 7.98(1H,

d, $J=9.0$ Hz), 8.56(1H, d, $J=9.0$ Hz), 10.53(1H, brs),
13.31(1H, brs).

Compound No.22:

5 2.97(6H, s), 3.92(6H, s), 5.96(1H, s), 7.26(1H, d, $J=10.0$
Hz), 7.88(1H, d, $J=10.0$ Hz), 10.50(1H, brs), 12.90(1H, brs).

Compound No.25:

10 1.24(3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.07(2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.94(6H, s),
6.04(1H, s), 7.52(1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.12(1H, d, $J=9.6$ Hz),
10.67(1H, brs), 13.10(1H, brs).

Compound No.26:

15 2.47(3H, s), 3.93(6H, s), 6.03(1H, s), 7.57(1H, d, $J=9.6$
Hz), 8.13(1H, d, $J=9.6$ Hz), 10.65(1H, brs), 13.12(1H, brs).

Compound No.27:

20 2.39(3H, s), 2.48(3H, s), 3.92(3H, s), 6.58(1H, s), 7.53(1H,
d, $J=9.5$ Hz), 8.10(1H, d, $J=9.5$ Hz), 10.74(1H, brs),
13.75(1H, brs).

Compound No.28:

25 0.98(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.7-1.9(2H, m), 3.04(2H, t, $J=7.4$
Hz), 3.99(6H, s), 6.01(1H, s), 7.63 (1H, d, $J=9.5$ Hz),
8.35(1H, d, $J=9.5$ Hz), 10.58(1H, s), 13.38(1H, s).

Compound No.29:

0.95(3H, t, J=7.3 Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.9-3.0(8H, m),
3.92(6H, s), 6.03(1H, s), 7.23(1H, d, J=10.0 Hz), 7.90(1H,
5 d, J=10.0 Hz), 10.54(1H, s), 12.9(1H, s).

Compound No.30:

0.97(3H, t, J=7.3 Hz), 1.22(3H, t, J=7.1 Hz), 1.7-1.9(2H,
m), 2.98(2H, t, J=7.4 Hz), 3.93(6H, s), 4.15(2H, q, J=7.0
10 Hz), 6.05(1H, s), 7.12(1H, d, J=9.7 Hz), 8.13(1H, d, J=9.7
Hz), 10.58(1H, s), 13.0(1H, s).

Compound No.31:

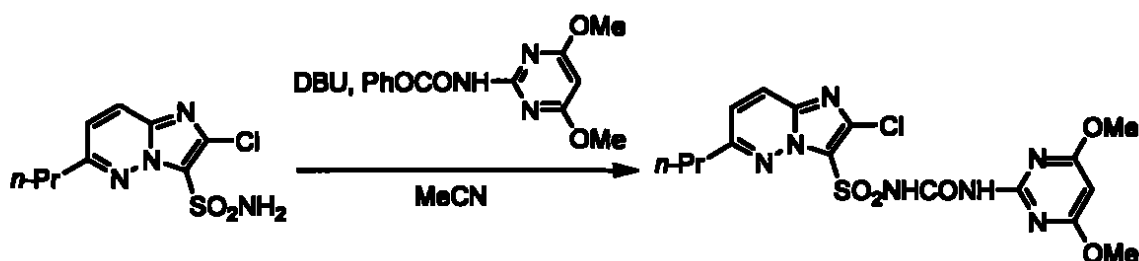
0.97(3H, t, J=7.3 Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.45(3H, s), 3.00(2H,
15 t, J=7.5 Hz), 3.93(6H, s), 6.05(1H, s), 7.45(1H, d, J=9.6
Hz), 8.09(1H, d, J=9.5 Hz), 10.58(1H, s), 12.9-13.0(1H,
brs).

Compound No. 32: See Synthesis Example 3.

20

Synthesis Example 4

Synthesis of 1-(2-chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-
3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea (Compound
No. 38)



2-Chloro-6-n-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-sulfonamide (0.49 g, 1.78 mmol), phenyl N-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamate (0.55 g, 2 mmol) and acetonitrile (5 ml) were introduced into a 25-ml eggplant type flask and stirred at room temperature, and DBU (0.31 g, 2 mmol) was added all at once thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After the reaction was completed, the reaction solution was poured into water (50 ml) and adjusted to about pH 2 with dilute hydrochloric acid, whereby crystals were formed. The crystals were collected by filtration, washed with water, acetone and ether in this order and dried under reduced pressure to give the title compound as pale brown crystals. The yield was 0.71 g (89.5%).

mp 199-201°C(dec.)

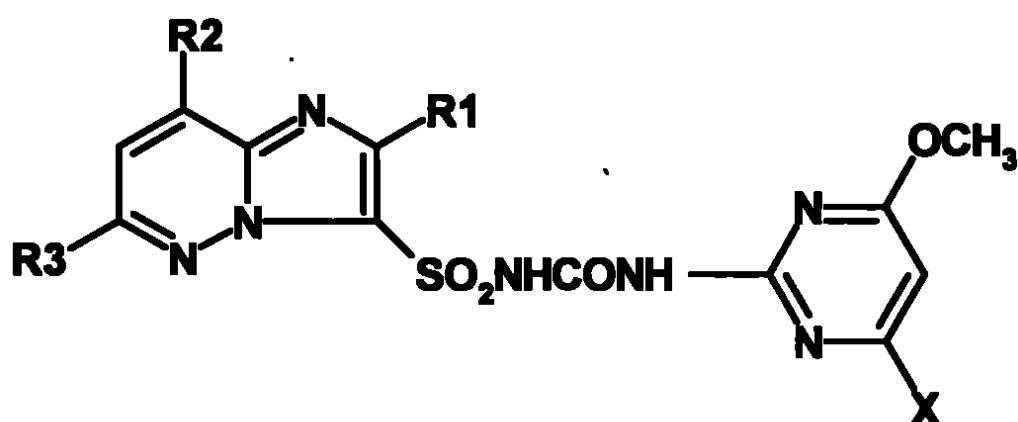
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.70(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.4-1.5(2H, m), 2.6-2.7(2H, m), 3.97(6H, s), 6.08(1H, s), 7.57(1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.26(1H, d, $J=9.4$ Hz), 10.68(1H, brs), 13.4-13.5(1H, m).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3643, 1720, 1703, 1607, 1573, 1453, 1359, 1324, 1290, 1199, 1162, 1016, 888, 840, 629, 589, 514.

Compound Nos. 36, 37 and 39 to 52 shown in Table 5 below were synthesized in the same manner as described above. In the table, Compound No. 38 described above is also shown.

5

Table 5



Compound No.	R1	R2	R3	X	mp (°C)
36	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	180-184 (dec.)
37	Cl	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	162-166
38	Cl	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	199-201 (dec.)
39	CH ₃	H	i- C ₃ H ₇	OCH ₃	164-165 (dec.)
40	Cl	H	i- C ₃ H ₇	OCH ₃	197-199
41	Cl	H	n-C ₄ H ₉	OCH ₃	164-167
42	Cl	H	i-C ₄ H ₉	OCH ₃	171-174
43	Cl	H	CH ₂ =CH	OCH ₃	140-144
44	Cl	H	c-C ₃ H ₅	OCH ₃	166-169
45	Cl	H	(E)-CH ₃ CH=CH	OCH ₃	170-174
46	F	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	177.3-178.5
47	CN	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	167.6-170.0
48	SC ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	169.9-170.4
49	SO ₂ C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	228.4-230.8
50	Cl	H	(E)-Cl-CH=CH	OCH ₃	170.0-172.5
51	Cl	H	(Z)-Cl-CH=CH	OCH ₃	171.0-174.0
52	Cl	H	HC≡C	OCH ₃	>200 (dec.)

NMR data (DMSO-d₆, δ ppm)

Compound No. 36:

0.71(3H, t, J=7.4 Hz), 1.4-1.5(2H, m), 2.6-2.7(5H, m),
3.97(6H, s), 6.05(1H, s), 7.43(1H, d, J=9.4 Hz), 8.15(1H, d,
5 J=9.4 Hz), 10.5-10.6(1H, br), 13.2-13.3(1H, br).

Compound No.37:

1.02(3H, t, J=7.5 Hz), 2.70(2H, q, J=7.5 Hz), 3.96(6H, s),
6.06(1H, s), 7.58(1H, d, J=9.4 Hz), 8.26(1H, d, J=9.4 Hz),
10 10.66(1H, brs), 13.39(1H, brs).

Compound No.38: See Synthesis Example 4.

Compound No.39:

15 1.09(6H, d, J=6.9 Hz), 2.64(3H, s), 2.96(1H, sept, J=6.9
Hz), 3.95(6H, s), 6.04(1H, s), 7.51(1H, d, J=9.4 Hz),
8.17(1H, d, J=9.4 Hz), 10.56(1H, brs), 13.1-13.2(1H, br).

Compound No.40:

20 1.09(6H, d, J=7.0 Hz), 2.97(1H, sept, J=7.0 Hz), 3.95(6H,
s), 6.06(1H, s), 7.65(1H, d, J=9.5 Hz), 8.28(1H, d, J=9.5
Hz), 10.66(1H, brs), 13.31(1H, brs).

Compound No.41:

25 0.71(3H, t, J=7.4 Hz), 1.09(2H, sext, J=7.4 Hz), 1.39(2H,

tt, 7.7, 7.4 Hz), 2.66(2H, t, J=7.7 Hz), 3.97(6H, s), 6.07(1H, s), 7.58(1H, d, J=9.4 Hz), 8.26(1H, d, J=9.4 Hz), 10.68(1H, brs), 13.42(1H, brs).

5 Compound No.42:

0.66(6H, d, J=6.6 Hz), 1.88(1H, m), 2.53(2H, d, J=7.4 Hz), 3.97(6H, s), 6.09(1H, s), 7.56(1H, d, J=9.4 Hz), 8.26(1H, d, J=9.4 Hz), 10.68(1H, brs), 13.42(1H, brs).

10 Compound No.43:

3.96(6H, s), 5.77(1H, d, J=11.0 Hz), 6.05(1H, s), 6.35(1H, d, J=17.7 Hz), 6.58(1H, dd, J=17.7, 11.0 Hz), 7.97(1H, d, J=9.6Hz), 8.32(1H, d, J=9.6Hz), 10.62(1H, brs), 13.34(1H, brs).

15

Compound No.44:

0.75-0.90(2H, m), 0.90-1.05(2H, m), 2.05-2.15(1H, m), 3.96(6H, s), 6.06(1H, s), 7.53(1H, d, J=9.5 Hz), 8.19(1H, d, J=9.5 Hz), 10.64(1H, brs), 13.21(1H, brs).

20

Compound No.45:

1.83(3H, dd, J=6.8, 1.6 Hz), 3.97(6H, s), 6.10(1H, s), 6.20(1H, dq, J=16.0, 1.6 Hz), 6.83(1H, dq, J=16.0, 6.8 Hz), 7.84(1H, d, J=9.6 Hz), 8.25(1H, d, J=9.6 Hz), 10.63(1H, brs), 13.36(1H, brs).

25

Compound No.46:

0.72(3H, t, J=7.3 Hz), 1.48(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.6 Hz),
3.97(6H, s), 6.06(1H, s), 7.60 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.27(1H,
5 d, J=9.4 Hz), 10.66(1H, s), 13.40(1H, s).

Compound No.47:

0.73(3H, t, J=7.4 Hz), 1.51(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.6 Hz),
3.97(6H, s), 6.08(1H, s), 7.66 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.40(1H,
10 d, J=9.5 Hz), 10.75(1H, brs), 13.4-13.8(1H, br).

Compound No.48:

0.68(3H, t, J=7.3 Hz), 1.37(3H, t, J=7.3 Hz), 1.43(2H, m),
2.58(2H, t, J=7.7 Hz), 3.23(2H, q, J=7.3 Hz), 3.96(6H, s),
15 6.06(1H, s), 7.45 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.18(1H, d, J=9.3 Hz),
10.57(1H, s), 13.24(1H, s).

Compound No.49:

0.72(3H, t, J=7.3 Hz), 1.18(3H, t, J=7.3 Hz), 1.45(2H, m),
20 2.65(2H, t, J=7.9 Hz), 3.74(2H, q, J=7.3 Hz), 3.98(6H, s),
6.11(1H, s), 7.66 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.45(1H, d, J=9.4 Hz),
10.77(1H, s), 13.60(1H, s).

Compound No.50:

25 3.96(6H, s), 6.09(1H, s), 6.73(1H, d, J=13.7 Hz), 7.60(1H,

d, J=13.7 Hz), 7.88(1H, d, J=9.6 Hz), 8.36(1H, d, J=9.6 Hz), 10.61(1H, brs), 13.31(1H, brs).

Compound No.51:

5 3.94(6H, s), 6.03(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.2 Hz), 7.01(1H, d, J=8.2 Hz), 7.92(1H, d, J=9.5 Hz), 8.38(1H, d, J=9.5 Hz), 10.62(1H, brs), 13.21(1H, brs).

Compound No.52:

10 3.99(6H, s), 4.81(1H, s), 5.98(1H, s), 7.71(1H, d, J=9.4 Hz), 8.37(1H, d, J=9.4 Hz), 10.64(1H, brs), 13.52(1H, brs).

Preparation Example 1

10.6 parts of Compound No. 23 in Table 1, 5 parts of
15 ethylene glycol, 0.1 part of butyl parabene, 0.2 part of
silicone emulsion (Antifoam E20, Kao Corporation), 0.5 part
of colloidal, water-containing aluminum silicate (Kunipia F,
Kunimine Kogyo Co., Ltd.), 0.3 part of sodium carboxymethyl
cellulose (Cellogen 7A, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.),
20 1 part of polyoxyalkylene allyl phenyl ether sulfate
(Neugen EA-177, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 1 part
of polyoxyalkylene distyryl phenyl ether (New Cargen FS-7,
Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 0.5 part of rosin glycerin
ester (Solpoal 7518, Toho Chemical Industry Co., Ltd.) and
25 20.8 parts of water were mixed and milled in a wet system

by Dynomill KDL (Sinmal Enterprise) to produce a uniform suspension, and then 2 parts of a sodium naphthalene sulfonate condensate (New Cargen PS-P, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 2 parts of didecyl dimethyl ammonium chloride (Catiogen DDM, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 15 parts of polyoxyethylene monolaurate (Emanon 1112, Kao Corporation) and 41 parts of water were added thereto, to produce a uniform flowable agent.

10 Preparation Example 2

10.6 parts of Compound No. 37 in Table 5, 5 parts of ethylene glycol, 0.1 part of butyl parabene, 0.2 part of silicone emulsion (Antifoam E20, Kao Corporation), 0.5 part of colloidal water-containing aluminum silicate (Kunipia F, Kunimine Kogyo Co., Ltd.), 0.3 part of sodium carboxymethyl cellulose (Cellogen 7A, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 1 part of polyoxyalkylene allyl phenyl ether sulfate (Neugen EA-177, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 1 part of polyoxyalkylene distyryl phenyl ether (New Cargen FS-7, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 0.5 part of rosin glycerin ester (Solpoal 7518, Toho Chemical Industry Co., Ltd.) and 20.8 parts of water were mixed and milled in a wet system by Dynomill KDL (Sinmal Enterprise) to produce a uniform suspension, and then 2 parts of a sodium naphthalene sulfonate condensate (New Cargen PS-P, Takemoto Oil & Fat

Co., Ltd.), 2 parts of didecyl dimethyl ammonium chloride (Catiogen DDM, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 12 parts of polyoxyethylene monolaurate (Emanon 1112, Kao Corporation) and 44 parts of water were added thereto, to
5 produce a uniform flowable agent.

Preparation Example 3

10.6 parts of Compound No. 44 in Table 5, 10 parts of ethylene glycol, 0.1 part of butyl parabene, 0.2 part of
10 silicone emulsion (Antifoam E20, Kao Corporation), 0.8 part of colloidal water-containing aluminum silicate (Kunipia F, Kunimine Kogyo Co., Ltd.), 2 parts of polyoxyalkylene allyl phenyl ether sulfate (Neugen EA-177, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 2 parts of polyoxyalkylene distyryl phenyl
15 ether (New Cargen FS-7, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 1 part of rosin glycerin ester (Solpoal 7518, Toho Chemical Industry Co., Ltd.) and 73.3 parts of water were mixed and milled in a wet system by Dynomill KDL (Sinmal Enterprise), to produce a uniform suspension (flowable agent).

20

Preparation Example 4

1.1 parts of Compound No. 38 in Table 5, 30 parts of bentonite (Kunigel V2, Kunimine Kogyo Co., Ltd.), 66.4 parts of calcium carbonate (Tancal O-430, Asahi Komatsu Co.,
25 Ltd.), 2 parts of sodium polyacrylate (Toxanone GR-31A,

Sanyo Chemical Industries, Ltd.) and 0.5 part of sodium dioctylsulfosuccinate (Sanmoline OT, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) were mixed, and water was added thereto, and the mixture was kneaded. Thereafter, this kneaded product was extruded and granulated through a $\Phi 1.2$ mm screen and dried at 60°C to give granules having a particle diameter of 0.5 to 1.7 mm.

Test Example 1

10 A 5 cmx5 cm Jiffy PotTM was charged with paddy soil, then water was introduced into each pot, seeds of sulfonylurea herbicide-sensitive *Scirpus juncoides* var. *ohwianus*, sulfonylurea herbicide-sensitive *Lindernia procumbens* (Krock.) Philcox, sulfonylurea herbicide-sensitive *Lindernia dubia* subsp. *major* Pennell, 15 sulfonylurea herbicide-resistant *Scirpus juncoides* var. *ohwianus*, sulfonylurea herbicide-resistant *Lindernia procumbens* (Krock.) Philcox and sulfonylurea herbicide-resistant *Lindernia dubia* subsp. *major* Pennell were sowed 20 therein and cultivated for a prescribed period under flooding conditions. When the plants reached the two-leave stage, the prescribed number of Jiffy Pots where the plants had been grown were transferred to a 150-cm² rectangular plastic pot, and water was introduced to a height of 3 cm, 25 and a chemical diluent containing a compound was applied

into the pot in an amount of 1 g/are. The chemical diluent was prepared by dissolving 1.5 g compound in 2 L of N,N-dimethylformamide (DMF) containing 2% (W/V) surfactant Tween™ 20 and then diluting it with water to adjust the
5 total volume to 10 L.

Three weeks after treatment with the chemical, the effect on each weed was evaluated under the criteria shown in Table 6.

10 Table 6

Index	Effect	Degree of suppression (weeding ratio) %
0	none	0
1	very slight	1 to 20
2	slight	21 to 40
3	moderate	41 to 60
4	high	61 to 80
5	excellent	81 to 100

The results are shown in Tables 7 and 8.

Table 7

Compound No.	S Scirpus juncooides var. ohwianus	S Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	S Lindernia dubia subsp. major Pennell	R Scirpus juncooides var. ohwianus	R Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	R Lindernia dubia subsp. major Pennell
3	5	5	5	5	5	5
4	5	5	5	5	3	5
7	5	5	5	5	3	4
8	5	5	5	5	5	5
9	5	5	5	5	3	5
11	5	5	5	5		5
12	5	5	5	5	3	5
13	5	5	5	5	5	5
14	5	5	5	5	3	4
16	5	5	5	5	4	5
18	5	5	5	5	5	5
19	5	5	5	5	5	4
23	5	5	5	5		4
25	5	5	5	5		4
26	5	5	5	5	3	4
31	5	5	5	5		4
34	4	5		4		5
35	5	5	5	5	3	5
comparison 1	5	5	5	2	0	1
comparison 2	5	5	5	0	0	0

Table 8

Compound No.	S Scirpus juncoides var. ohwianus	S Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	S Lindernia dubia subsp. major Pennell	R Scirpus juncoides var. ohwianus	R Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	R Lindernia dubia subsp. major Pennell
36	5	5	5	5	5	5
37	5	5	5	5	5	5
38	5	5	5	5	5	5
39	5	5	5	5	5	5
40	5	5	5	5	5	5
41	5	5	5	5	4	5
43	5	5	5	4		5
44	5	5	5	4		5
45	5	5	5	4		5
46	5	5	5	5		5

S: sulfonylurea herbicide-sensitive;
Scirpus juncoides var. ohwianus and Lindernia procumbens (Krock.) Philcox were produced in Kyoto Pref.; and
Lindernia dubia subsp. major Pennell was produced in Makabe Town in Ibaraki Pref.

R: sulfonylurea herbicide-resistant;
Scirpus juncoides var. ohwianus was produced in Iwamisawa City in Hokkaido;
Lindernia procumbens (Krock.) Philcox was produced in Tajiri Town in Miyagi Pref.; and
Lindernia dubia subsp. major Pennell was produced in Kawanishi Town in Yamagata Pref.

Industrial Applicability

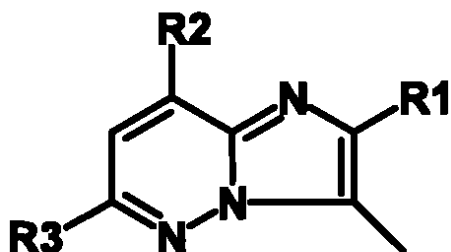
5 The herbicide of the present invention is useful for control of weeds including sulfonylurea herbicide-resistant weeds in paddy fields, and is also useful for reducing the number of active ingredients in a combined preparation.

CLAIMS

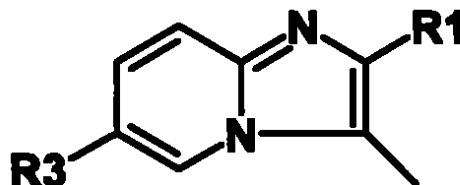
1. A herbicide for sulfonylurea herbicide-resistant weeds, comprising a compound represented by the formula:



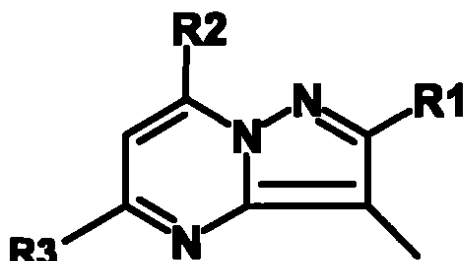
5 wherein Q represents a fused heterocyclic group represented by the formulae:



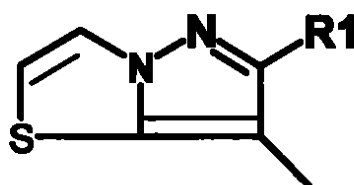
(Q1)



(Q2)



(Q3)



(Q4)

(wherein R1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a nitro group, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group,
10 a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, an amino group, a lower

alkylamino group or a di-lower alkylamino group,

R2 represents a hydrogen atom, a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group,

R3 represents a halogen atom, a cyano group, a nitro group,

5 an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkenyl group, an optionally halogenated lower alkynyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, an amino group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group),

X and Y are the same or different and each represent an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group or a halogen atom, or a salt thereof.

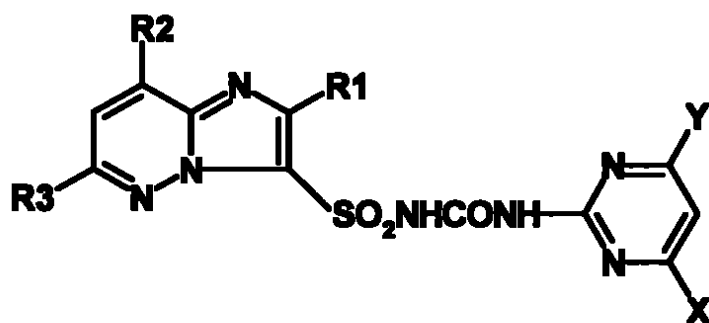
2. The herbicide according to claim 1, wherein R1 represents a halogen atom, an optionally halogenated lower alkyl group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group or a lower alkylsulfonyl group, R3 represents a halogen atom, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylamino group or a

di-lower alkylamino group, and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkoxy group.

3. The herbicide according to claim 1, wherein R1 represents a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group, R2 represents a hydrogen atom, R3 represents a halogen atom, an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfinyl group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkylamino group or a di-lower alkylamino group, and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkyl group or an optionally halogenated lower alkoxy group.

4. The herbicide according to claim 1, wherein Q is a fused heterocyclic group represented by the formula Q1 or Q4 above.

5. A compound represented by the formula:



wherein R1 represents a halogen atom or an optionally halogenated lower alkyl group, R2 represents a hydrogen atom, R3 represents an optionally halogenated C₂₋₄ alkyl

group or an optionally halogenated or lower-alkylated lower cycloalkyl group, and X and Y each represent an optionally halogenated lower alkyl group or an optionally halogenated lower alkoxy group, or a salt thereof.

5 6. The compound according to claim 5, wherein R1 is a halogen atom, R3 is a C₂₋₄ alkyl group or a lower cycloalkyl group, and each of X and Y is a methoxy group, or a salt thereof.

10 7. A herbicide for sulfonylurea herbicide-resistant weeds, comprising the compound described in claim 5 or a salt thereof.

8. A herbicide for sulfonylurea herbicide-resistant weeds, comprising the compound described in claim 6 or a salt thereof.

15 9. The herbicide according to any one of claims 1 to 4, 7 and 8, which exhibits a significant effect on sulfonylurea herbicide-resistant weeds.

20 10. A method for controlling sulfonylurea herbicide-resistant weeds, which comprises applying the herbicide described in any one of claims 1 to 4, 7 and 8.

11. A method for controlling weeds in paddy fields, which comprises applying the herbicide described in any one of claims 1 to 4, 7 and 8.

ABSTRACT

The present invention provides a compound represented by the formula:



5 wherein Q represents a fused heterocyclic group, X and Y are the same or different and each represent an optionally halogenated lower alkyl group, an optionally halogenated lower alkoxy group, etc. , or a salt thereof, as well as a herbicide comprising the compound or a salt thereof, which
10 exhibits a significant effect for control of sulfonylurea herbicide-resistant weeds in paddy fields and can reduce the number of active ingredients in a combined preparation and a method of controlling sulfonylurea herbicide-resistant weeds which comprises using the same.

15

DESCRIPCIÓN

COMPUESTO DE SULFONILUREA DE HETEROCÍCLICO CONDENSADO,
HERBICIDA QUE CONTIENE EL MISMO Y MÉTODO PARA CONTROLAR
MALEZA CON EL MISMO

5

Campo técnico

Esta invención se refiere a un novedoso compuesto de sulfonilúrea de heterocíclico fusionado, a un método para controlar maleza en campos de arroz y un compuesto novedoso de sulfonilúrea de heterocíclico fusionado. Esta
10 invención se refiere en particular a un herbicida, el cual se aplica sobre plantas de arroz durante o después de la plantación, que posee selectividad extremadamente excelente para plantas de arroz y muestra un fuerte efecto de limpieza sobre malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, un método de control a malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, mediante el uso del
15 mismo y un novedoso compuesto de sulfonilúrea de heterocíclico fusionado.

Antecedentes de la técnica

Hasta ahora, se ha utilizado en la práctica un gran número de compuestos de sulfonilúrea para campos de arroz, usado ampliamente y de
20 manera general como una preparación combinada que comprende dos o más ingredientes activos con varias clases de destructores de maleza de Gramineae efectivos contra malezas de la familia Gramineae, pero en años recientes, han aparecido malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea como a la bensulfuronmetil, pirazosulfuron-etil e imazosulfuron, y su control se ha
25 tomado problemático.

Se conoce que las malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea son de manera general de resistencia cruzada a inhibidores de acetatolactato sintasa (ALS) que incluyen herbicidas de sulfonilúrea que actúan sobre ALS. Sin embargo, los métodos convencionales para controlar malezas son aquellos métodos de adición de ingredientes activos efectivos contra malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea a una preparación combinada actual, de tal modo que incrementa el número de ingredientes activos en la preparación combinada para controlar la maleza (por ejemplo, JP-A-10-287513, JP-A 11-228307 y JP-A- 11-349411). Bajo estas circunstancias, existe la necesidad de herbicidas que posean un efecto satisfactorio sobre malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea y capaces de disminuir el número de ingredientes activos en una preparación combinada.

Propósito de la invención

Un objetivo de esta invención es el desarrollar un herbicida, el cual posea un efecto de limpieza de maleza excelente sobre malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea sin que ejerza daño herbicida a las plantas de arroz y el cual pueda reducir el número de ingredientes activos en una preparación combinada. Otro objetivo de esta invención es el desarrollar un herbicida, el cual posea un excelente efecto de limpieza de maleza no sólo en malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, sino también en malezas anuales de hojas amplias y maleza perennial salvo malezas resistentes y el cual posea un espectro amplio de limpieza de malezas sin que ejerza ningún daño herbicida a las plantas de arroz.

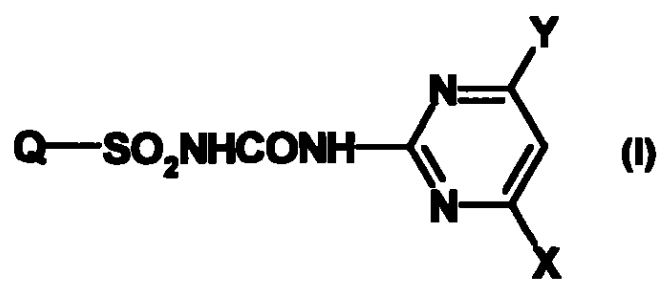
Resumen de la Invención

A fin de desarrollar herbicidas excelentes que posean un espectro amplio de limpieza de malezas y libres de daños herbicidas, los presentes inventores han realizado un estudio extensivo y como resultado, encontraron
5 que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) o sales del mismo, aunque caen dentro del alcance de los compuestos de sulfonilúrea de heterocíclico fusionado en JP-A 64-38091 presentada por el actual solicitante, posee un efecto más alto de limpieza de maleza sobre un rango más amplio de malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea que otra mayoría de
10 herbicidas, y de ese modo esta invención se completa.

Se revela de manera sorprendente que en estos compuestos de fórmula (I) más abajo, en donde el grupo sustituyente Q es un grupo representado por Q1 a Q3, los compuestos donde R3 es un hidrógeno, muestran un efecto alto
15 de limpieza de malezas sobre malezas sensibles a herbicidas de sulfonilúrea, pero reduce de manera significativa su efecto sobre malezas resistentes a dichos herbicidas, mientras que aquellos compuestos donde R3 representa cualquiera de los grupos sustituyentes más abajo y Q es un grupo representado por Q4 tienen su efecto alto de limpieza de maleza, no sólo en
20 malezas sensibles a herbicidas de sulfonilúrea, sino también en malezas resistentes a dichos herbicidas.

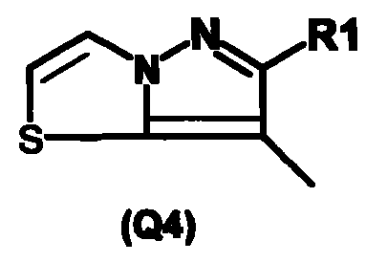
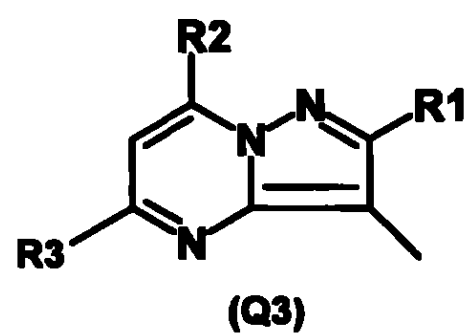
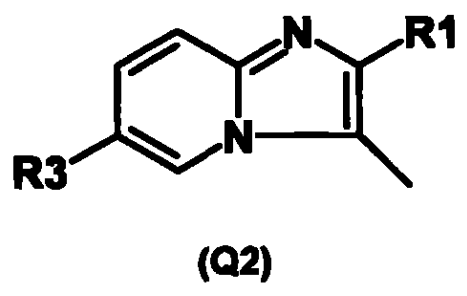
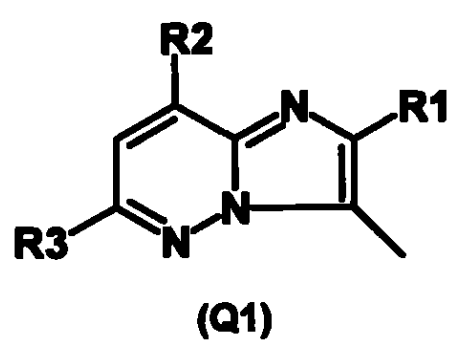
Es decir, esta invención proporciona:

(1) un herbicida para malezas resistentes a herbicidas de
25 sulfonilúrea, que comprende un compuesto (referido también de aquí en adelante como compuesto (I)), representado por la fórmula:



donde Q representa un grupo heterocíclico fusionado representado por la fórmula:

5



donde R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior,

10

R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado,

R3 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilatado inferior, un grupo alquenilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquinilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior, X y Y son los mismos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado o un átomo de halógeno, o una sal del mismo;

(2) El herbicida de acuerdo con el (1) anteriormente mencionado, donde R1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior,

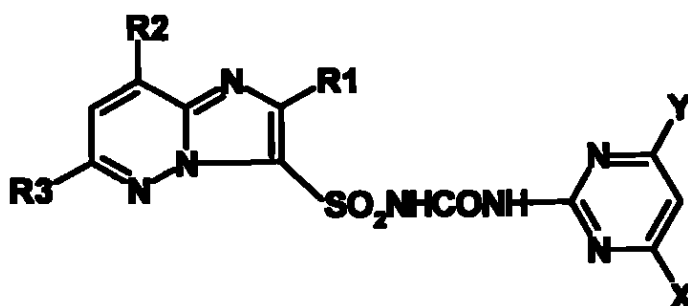
R3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilatado inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior, y X y Y representan cada uno un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado;

(3) El herbicida de acuerdo con el (1) anteriormente mencionado, donde R1 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, R2 representa un átomo de hidrógeno, R3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente

halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilatado inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior y X y Y
 5 cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado o un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado;

(4) el herbicida de acuerdo con el (1) anteriormente mencionado, donde Q es un grupo heterocíclico fusionado representado por la fórmula Q1 ó
 10 Q4 anterior;

(5) un compuesto representado por la fórmula:



donde R1 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior
 15 opcionalmente halogenado, R2 representa un átomo de hidrógeno, R3 representa un grupo alquilo C₂₋₄ opcionalmente halogenado o un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilatado inferior, X y Y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado o un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado o una sal del mismo (también
 20 referido de aquí en adelante como Compuesto (Ia));

(6) el compuesto de acuerdo con el (5) anteriormente mencionado, donde R1 es un átomo de halógeno, R3 es un grupo alquilo C₂₋₄ o un grupo cicloalquilo inferior, y cada uno de X y Y es un grupo metoxilo, o una sal del mismo

5

(7) un herbicida para malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, que comprende el compuesto descrito en el (5) anteriormente mencionado o una sal del mismo;

10

(8) un herbicida para malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, que comprende el compuesto descrito en el (6) anteriormente mencionado o una sal del mismo;

15

(9) el herbicida de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), (7) y (8) mencionados anteriormente, el cual muestra un efecto significativo en malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea.

20

(10) un método para controlar malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, el cual comprende la aplicación del herbicida descrito en cualquiera de los (1) a (4), (7) y (8) mencionados anteriormente; y

25

(11) un método para controlar malezas en campos de arroz, el cual comprende la aplicación del herbicida descrito en cualquiera de (1) a (4), (7) y (8) mencionados anteriormente; y semejantes.

Descripción Detallada de la Invención

Dado el término "inferior" en el grupo alquilo inferior, grupo alquenilo inferior, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, etc, en esta descripción, la mitad de hidrocarburo significa ser compuesta por 1 ó 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 a 4 átomos de carbono. La mitad de hidrocarburo incluye, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, grupo alquenilo C₂₋₆, grupo alcoxilo C₁₋₆, grupo alquiltio C₁₋₆, etc.

En el grupo heterocíclico fusionado representado por Q en el Compuesto (I), R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior.

15

El "átomo de halógeno" representado por R1 incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.

El "grupo alquilo inferior" representado por R1 incluye, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, etc. El "halógeno" en el "grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado" incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc., y el grupo alquilo inferior puede ser sustituido con 1 o más, preferiblemente 1 a 3 halógenos, en posiciones sustituibles.

25

El "grupo alcoxilo inferior" representado por R1, incluye un grupo alcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, t-

butoxilo, etc. El "halógeno" en el "grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado" incluye el mismo halógeno con el grupo alquilo inferior descrito anteriormente, y el grupo alcoxilo inferior puede ser sustituido con 1 o más, preferiblemente 1 a 3 halógenos, en posiciones sustituibles.

5

El "alquilo inferior" en el "grupo alquiltio inferior", "grupo alquisulfinilo inferior", "grupo alquilsulfonilo inferior", "grupo alquilamino inferior" y "grupo alquilamino di- inferior" representado por R1, incluye el mismo grupo como el "grupo alquilo inferior" descrito anteriormente.

10

R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, y el "átomo de halógeno", "halógeno" y "grupo alquilo inferior" son ejemplificados por aquellos representados por R1 descritos anteriormente, y el grupo alquilo inferior puede ser sustituido con 1 o más, preferiblemente 1 a 3 halógenos, en posiciones sustituibles.

15

R3 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilado inferior, un grupo alquenilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquinilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquisulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior.

El "átomo de halógeno", "halógeno", "grupo alquilo inferior" y "grupo alcoxilo inferior" son ejemplificados por aquellos representados por R1 descritos

20

25

anteriormente. El grupo alquilo inferior y el grupo alcoxilo inferior pueden ser sustituidos con 1 o más, preferiblemente 1 a 3 halógenos, en posiciones sustituibles. El "grupo cicloalquilo inferior" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, etc., y el "grupo alquenilo inferior" incluye etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1,2-propadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo. Etc., y el "alquinilo inferior" incluye etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, etc. En el "grupo alquiltio inferior", "grupo alquilsulfinilo inferior", "grupo alquilsulfonilo inferior", "grupo alquilamino inferior" y "grupo alquilamino diinferior", el "grupo alquilo inferior" es ejemplificado por el "grupo alquilo inferior" en R1 descrito anteriormente.

Como el grupo heterocíclico fusionado representado por Q, se prefieren un grupo imidazol[1,2-b]piridazina representado por la fórmula Q1, un grupo pirazolo[1,5-a]pirimidina representado por la fórmula Q3 y un grupo pirazol[1,5-b]tiazol representado por la fórmula Q4, debido a su alta actividad contra malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea. El grupo representado por la fórmula Q1 se prefiere particularmente.

En el Compuesto (I), X y Y son el mismo o diferente y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado o un átomo de halógeno. El "halógeno", "grupo alquilo inferior", "grupo alcoxilo inferior" y el "átomo de halógeno" son ejemplificados por aquellos representados por R1 descritos anteriormente. El grupo alquilo inferior o grupo alcoxilo inferior puede ser sustituido por 1 o más, preferiblemente por 1 a 3 halógenos, en posiciones

sustituibles. Como X y Y, se prefiere un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado y es más preferido un grupo metoxilo.

Como el Compuesto (I), se prefiere un compuesto donde Q representa

5 Q1 y (a) R1 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, R3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o

10 alquilatado inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior y X y Y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado o un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado; es más preferido un

15 compuesto donde Q representa Q1 y (b) R1 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, R2 representa un átomo de hidrógeno, R3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilatado inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente

20 halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior, y X y Y cada uno representa un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado y se prefiere particularmente un compuesto donde Q representa Q1 y (c) R1 representa un átomo de halógeno, R2 representa un átomo de

25 hidrógeno, R3 representa un grupo alquilo C₂₋₄ o un grupo cicloalquilo inferior, y X y Y cada uno representa un grupo metoxilo, tal como el Compuesto (Ia).

Los ejemplos típicos del Compuesto (I) incluyen:

- (1) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es etilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es metiltio y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (2) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es metilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es etilo, y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (3) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es metilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es etiltio y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (4) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es metilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es metiltio y cada uno de X y Y es metoxilo,
- 10 (5) El compuesto (I) donde Q es Q2, R1 es metilo, R2 es etoxilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (6) El compuesto (I) donde Q es Q3, R1 es metilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es metoxilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (7) El compuesto (I) donde Q es Q3, R1 es metilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es etoxilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- 15 (8) El compuesto (I) donde Q es Q4, R1 es metilsulfonilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (9) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es metilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es n-propilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- 20 (10) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es un átomo de cloro, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es etilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (11) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es un átomo de cloro, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es n-propilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (12) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es metilo, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es i-propilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- 25

- (13) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es un átomo de cloro, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es i-propilo y cada uno de X y Y es metoxilo,
- (14) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es un átomo de cloro, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es ciclopropilo y cada uno de X y Y es metoxilo, y
- 5 (15) El compuesto (I) donde Q es Q1, R1 es un átomo de flúor, R2 es un átomo de hidrógeno, R3 es n-propilo y cada uno de X y Y es metoxilo,

El Compuesto (I) puede existir como isómeros ópticos, diastereoisómeros y/o isómeros geométricos y esta invención abarca tales isómeros y mezcla de

10 los mismos.

Los grupos ácidos tales como grupo sulfa, grupo carboxilo, etc., en grupos sustituidos en la molécula del Compuesto (I) pueden formar sales básicas aceptables agroquímicamente con una base inorgánica, base orgánica,

15 etc., y átomos de nitrógeno básico en la molécula y grupos básicos tales como grupos de amino ácidos en grupos sustituyentes pueden formar sales de adición ácida aceptables agroquímicamente con un ácido inorgánico, ácido orgánico, etc. Las sales inorgánicas básicas, incluyen, por ejemplo, sales con metales alcalinos (p. ej., sodio, potasio, etc.), metales alcalinotérreos (p. ej.

20 Calcio, etc.) y amonios etc., las sales orgánicas básicas incluyen por ejemplo sales con dimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, piperazina, pirrolidina, piperidina, piridina, 2-feniletilamina, bencilamina, etanolamina, dietanolamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno (abreviado de aquí en adelante como DBU), etc. Las sales inorgánicas de adición ácida del Compuesto (I) incluyen por

25 ejemplo sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, etc., y las sales orgánicas de adición

ácida del Compuesto (I) incluyen por ejemplo sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, etc.

- 5 El Compuesto (I) se puede producir de acuerdo con un método descrito por ejemplo en JP-A 64-38091 y su método específico se muestra en los Ejemplos descritos más adelante.

- Cuando el Compuesto (I) se encuentra en forma cristalina, el compuesto
- 10 (I) muestra polimorfismo cristalino o polimorfismo pseudo-cristalino que depende de las condiciones de cristalización e incluso, el Compuesto (I) al tener una estructura química que proporciona el mismo espectro de resonancia magnética nuclear puede presentar un espectro de absorción infrarroja diferente. Esta invención abarca no sólo las formas cristalinas del Compuesto
- 15 (I) que muestran tales polimorfismos cristalinos y polimorfismos pseudo-cristalinos, sino también la mezcla de cristales de los mismos.

- Acerca de la aplicación en plantas de arroz, particularmente durante o después de la plantación, el Compuesto (I) o una sal del mismo posee una
- 20 selectividad extremadamente excelente para plantas de arroz y muestra un efecto alto de limpieza de malezas en malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea.

- Cuando el Compuesto (I) o una sal del mismo se utiliza como un
- 25 pesticida, de manera particular como herbicida, se puede usar en una forma agroquímica general, es decir, por ejemplo, una emulsión, aceite, rocío, hidrato,

polvo, polvo de corriente menos lenta DL (drift-less), gránulos, partículas finamente divididas, un agente F finamente dividido, un agente floable (flowable), un agente floable seco, gránulos jumbo, tabletas, etc, mediante la disolución o suspensión de uno o más del Compuesto (I) o sales del mismo en un líquido portador adecuado que depende del uso pretendido o mediante la mezcla de ellos con, o la adsorción de ellos en sólidos, portadores adecuados. Estas formulaciones se pueden mezclar, si es necesario, con un emulsificante, un dispersante, un agente diseminante, un agente penetrante, un agente humectante, un espesante y un estabilizante y se puede preparar mediante un método conocido *per se*.

El líquido portador (solvente) utilizado, es preferiblemente un solvente tal como, por ejemplo, agua, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilen glicol, etc), cetonas (p. ej. acetona, metil etil cetona, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, monometil éter de etilen glicol, monometil éter de dietilen glicol, monometil éter de propilen glicol, etc.), hidrocarburos alifáticos (p. ej. keroseno, aceite combustible, aceite para maquinaria, etc), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, solvente nafta, metil naftaleno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej. diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), amidas ácidas (p. ej. dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.), ésteres (p. ej. acetato de etilo, acetato de butilo, éster de glicerina de grasa, etc.), nitrilos (p. ej. acetonitrilo, propionitrilo, etc.), etc, y éstos pueden ser utilizados solos o como mezclas de los mismos en una proporción adecuada. Los sólidos portadores (p. ej. polvo de semilla de soya, polvo de tabaco, harina de trigo, harina de madera, etc.), polvos minerales (p. ej. arcillas como kaolin, bentonita, arcilla ácida y arcilla, talco como polvo de talco y polvo de agalmatolita y sílica tal como tierra de

diatomáceas y polvo de mica), alúmina, polvo de azufre, carbón activado, etc, y estos son utilizados solos o como una mezcla de los mismos en una proporción adecuada. El líquido portador o sólido portador se puede utilizar normalmente en una cantidad aproximadamente de 1 hasta 99% en peso, de manera
5 preferible aproximadamente de 1 hasta 80% en peso, basado en el total de la formulación.

Si es necesario, para surfactantes utilizados como un emulsificante, un agente diseminante, un agente penetrante, un dispersante etc, se puede hacer
10 uso de surfactantes no iónicos y aniónicos tales como jabones, éteres de aril alquil polioxietileno (p. ej. NeugenTM, E-A 142TM (TM: marca comercial registrada y así sucesivamente; elaborado por Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co. Ltd.), ésteres de aril polioxietileno (p. ej. NonalTM, elaborado por Toho Chemical Co. Ltd.), sulfatos de alquilo (p. ej. Yumal 10TM, Yumal 40TM, elaborado por Kao
15 Corporation), sulfonatos de alquilo (p. ej. NeogenTM, Neogen TTM, elaborado por Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co. Ltd.; NeopelexTM, elaborado por Kao Corporation), éteres de polietilén glicol (p. ej. Nonipol 85TM, Nonipol 100TM, Nonipol 160TM, elaborados por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y ésteres de alcohol polivalente (p. ej. Tween 20TM, Tween 80TM, elaborados por Kao Corporación).
20 Los surfactantes se pueden utilizar normalmente en una cantidad de aproximadamente 0.1% hasta 50% en peso, de manera preferible, aproximadamente de 0.1% hasta 25% en peso, basado en el total de la formulación.

25 El contenido del Compuesto (I) o una sal del mismo en el herbicida, es de manera preferible aproximadamente 1 hasta 90% en peso en una emulsión,

un hidrato etc., aproximadamente de 0.01 hasta 10% en peso en un aceite, polvo, polvo de corriente menos lenta DL (drift-less) y aproximadamente 0.05% hasta 10% en peso en un agente F finamente dividido y en gránulos, pero al depender del uso pretendido, la concentración se puede cambiar de manera adecuada. Una emulsión, un hidrato y similares, se diluyen de manera adecuada (p. ej. 100- hasta 100,000-veces) con agua o similares, una vez del uso y rociada.

Cuando el Compuesto (I) o una sal del mismo se utiliza como un herbicida, la cantidad del mismo se varía, al depender del campo de aplicación, período de aplicación, método de aplicación, malezas objetivo, productos cultivados, etc., pero generalmente, la cantidad del ingrediente activo (Compuesto (I) o una sal del mismo), es aproximadamente 0.05 hasta 50 g, de manera preferible aproximadamente 0.1 hasta 5 g/ área de campo de arroz o aproximadamente 0.04 hasta 10 g, de manera preferible, aproximadamente 0.08 hasta 5 g/ área de campo.

Con el fin de la aplicación a malezas en campos, el Compuesto (I) o una sal del mismo se utiliza preferiblemente como un agente para el tratamiento del suelo antes de la germinación o para el tratamiento de tallos, hojas y suelo. Por ejemplo, el herbicida de la presente invención se puede utilizar de manera segura incluso después de 2 a 3 semanas sin el desarrollo de ningún daño herbicida.

El herbicida que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo de esta invención, si es necesario, se puede aplicar de manera simultánea con 1 o más, preferiblemente de 1 a 3 herbicidas, reguladores de crecimiento de

plantas, bactericidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas, etc. Además, el herbicida de esta invención se puede utilizar como una mezcla con 1 o más (preferiblemente 1 a 3) de otros herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas, bactericidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas y similares. Los

5 otros herbicidas (ingredientes activos de limpieza de maleza) incluyen, por ejemplo, (1) herbicidas de sulfonilúrea, (clororsulfuron, sulfometuron-metil, clorimuron-etil, triasulfuron, amidosulfuron, oxazulfuron, tribenuron-metil, prosulfuron, etametsulfuron-metil, triflusulfuron-metil, tifensulfuron-metil, flazasulfuron, rimsulfuron, nicosulfuron, flupirsulfuron, bensulfuron-metil,

10 pirazosulfuron-etil, imazosulfuron, sulfosulfuron, cinosulfuron, azimsulfuron, metsulfuron-metil, halosulfuron-metil, etoxisulfuron, ciclosulfamuron, yodosulfuron, etc.), (2) herbicidas de pirazol (piraflofen-etil, pirazolato, pirazoxifen, benzofenap, etc.), (3) herbicidas de carbamato (di-alato, butilato, tri-alato, fenmedifam, cloroprofam, asulam, fenisofam, bentiocarb, molinato,

15 esprocarb, piributicarb, dimepiperato, swep, etc.), (4) herbicidas de cloroacetoanilida (propaclor, metazaclor, alaclor, acetoclor, metolaclor, butaclor, pretilaclor, tenilclor, etc.), (5) herbicidas de difenil éter (acifluorfen, oxifluorfen, lactofen, fomesafen, aclonifen, clometoxinilo, bifenox, CNP, etc.), (6) herbicidas de triazina (simazina, atrazina, propazina, cianazina, ametonin, simetrin,

20 dimetametrin, prometrin etc), (7) herbicidas de fenóxiácido o ácido benzoico (2,3,6-TBA, dicamba, quinclorac, quinmerac, clopiralid, picloram, triclopir, fluroxipir, benazolin, diclofop-metil, fluazifop-butil, haloxyfop-metil, quizalofop-etil, cihalofop-butil, 2,4-PA, MCP, MCPB, fenotiol, etc.), (8) herbicidas de urea o acidamida (isoxaben, diflufenican, diuron, linuron, fluometuron, difenoxuron,

25 metil-daimuron, isoproturon, isouron, tebutiuron, metabenzthiazuron, propanil, mefenacet, clomeprop, naproanilida, bromobutido, daimuron, cumiluron,

etobenzanid, oxaziclomefona, etc.), (9) herbicidas organofosforados (glifosato, bialafos, amiprofos-metil, anilofos, bensulida, piperofos, butamifos, anilofos, etc.), (10) herbicidas de dinitroanilina (bromoxinil, ioxinil, dinoseb, trifluralin, prodiamina, etc.), (11) herbicidas de ciclohexandiona (aloxidim, setoxidim, 5 cloproxidim, cletodim, cicloxidim, tralcoxidim, etc.), (12) herbicidas de imidazolina (imazametabenz, imazapir, imazametapir, imazetapir, imazamox, imazaquin, etc), (13) herbicidas de bupiridio (paraquat, diquat, etc.), (14) otros herbicidas (bentazon, tridifano, indanofan, amitrol, carfentrazon-etil, sulfentrazon, fenclorazol-etil, fentrazamida, isoxaflutol, clomazon, hidracida 10 maléica, piridato, cloridazon, norflurazon, piritiobac, bromacil, terbacil, metribuzin, oxaziclomefona, cinmetilin, flumiclorac-pentil, cinidon-etil flumioxazin, flutiacet-metil, azafenidin, benfuresato, oxadiazon, oxadiargil, pentoxazon, cihalofop-butil, cafenstrol, piriminobac-metil, bispiribac-sodio, piribenzoxim, piriftalid, fenantrazamida, indanofan, ACN, benzobicilon, ditiopir, 15 dalapon, clortiamid, etc.), etc.

Los reguladores de crecimiento de plantas (ingredientes activos que regulan el crecimiento de las plantas), incluyen, por ejemplo, himexazol, paclobutrazol, uniconazole-P, inabenfide, prohexadiona-calcio, etc. Los 20 bactericidas (ingredientes activos bactericidas) incluyen, por ejemplo, (1) bactericidas de polihaloalquiltio (captan, etc.), (2) bactericidas organofosforados (IBP, EDDP, tolclofos-metil, etc.), (3) bactericidas de benzimidazol (benomil, carbenzazim, tiofanato-metil, etc.), (4) bactericidas de carboxiamida (mepronil, flutolanil, tifuluzamid, furametpir, tecloftalam, Pencicuron, carpropamid, 25 diclocimet, etc.), (5) bactericidas de acilalanina (metalaxil, etc.), (6) bactericidas de azol (triflumizol, ipconazol, pefurazoato, procloraz, etc.), (7) bactericidas de

ácido metoxiacrílico (azoxistrobin, metominostrobin, etc.), (8) bactericidas
antibióticos (validamicin A, blasticidin S, kasugamicin, polioxin, etc.), (9) otros
bactericidas (Ftalida, probenazol, isoprotilan, triciclazol, piroquiln, ferimzona,
acibnzolar S-metil, diclomezina, ácido oxolínico, óxido de fenazina, TPN,
5 iprodion, etc.), etc. Los insecticidas (ingredientes activos insecticidas) incluyen,
por ejemplo, (1) insecticidas organofosforados (Fention, fenitrotrion, pirimifos-
metil), diazinon, quinalfos, isoxation, Piridafention, clorpirifos-metil, vamidotion,
malation, fentoato, dimetoato, disulfoton, monocrotofos, tetraclorvinfos,
clorfenvinfos, propafos, acefato, triclorfon, EPN, piraclorfos, etc.), (2)
10 insecticidas de carbamato (carbaril, metolcarb, isoprocarb, BPMC, propoxur,
carbofuran, carbosulfan, benfuracarb, furatiocarb, metomil, tiodicarb, etc.), (3)
insecticidas de piretroid sintético (cicloprotrin, etofenprox, etc.), (4) insecticidas
de nereistoxin (cartap, bensultap, tiociclam, etc.), (5) insecticidas de
neonicotinoide (imidacloprid, nitenpiram, acetamiprid, tiametoxam, tiacloprid,
15 dinotefuran, clotianidin, etc.), (6) otros insecticidas (buprofezin, tebufenozida,
fipronil, etiprol, etc.), etc. Acaricidas (ingredientes activos acaricidas) incluyen,
por ejemplo, hexitiazox, piridaben, fenpiroximato, tebufenpirad, clorfenanpir,
etoxazol, Pirimidifen, etc. Los nematocidas (ingredientes activos nematocidas)
incluyen, por ejemplo, fostiazato, etc. Tales ingredientes activos agroquímicos
20 (p. ej. ingredientes activos de limpieza de maleza, ingredientes activos que
regulan el crecimiento de plantas, ingredientes activos bactericidas,
ingredientes activos insecticidas, ingredientes activos acaricidas, ingredientes
activos nematocidas, etc), se pueden utilizar normalmente en una cantidad de
aproximadamente 0.1 a 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente
25 0.1 a 10% en peso, basado en el total de la preparación.

El herbicida que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención se puede mezclar si es necesario, con sinergistas (p. ej. butóxido de piperonilo, etc.), incitadores (p. ej. eugenol, etc.), repelentes (p. ej. creosote, etc.), pigmentos (p. ej. Azul Comestible No. 1, etc) y fertilizantes (p. ej. úrea, etc.).

Ejemplos

A continuación, esta invención se describe en más detalle mediante los Ejemplos de Referencia (Ejemplos de Síntesis para intermediarios sintéticos), Ejemplos de Síntesis, Ejemplos de Preparación y Ejemplos de Prueba, pero esta invención no se limita a ellos.

Se utilizó como solvente de elusión en cromatografía en columna en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos de de Síntesis, se utilizó para la observación en TLC (Cromatografía de capa delgada, placas de TLC de sílica gel 60F₂₅₄ elaboradas por Merck y se utilizó un detector UV para la detección. Se utilizó como sílica gel para columna, sílica gel 60 (0.063 a 0.200 mm) elaborada por Merck. Cuando se utilizó una mezcla de solventes como solvente de elusión, se muestra entre paréntesis la proporción en volumen de la mezcla de solventes.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (NMR ¹H) se determinaron con espectrómetros Broker AC-200P (200 MHz) y Broker AV-400 (400 MHz) con tetrametilsilano como estándar interno y todos los valores delta se muestran en ppm. Los espectros de resonancia magnética nuclear de flúor (NMR ¹⁹F) se determinaron con espectrómetros Broker AC-200P (188 MHz) y

Broker AV-400 (376 MHz) con fluorotriclorometano como estándar interno y todos los valores delta se muestran en ppm.

Los espectros de absorción infrarroja (IR) se determinaron con un espectrómetro Perkin-Elmer Paragon 100 modelo FT-IR y las posiciones de las bandas de absorción se muestran en número de onda (cm^{-1}). Los puntos de fusión se midieron con el dispositivo de medición de puntos de fusión microquantity de Yanagimoto.

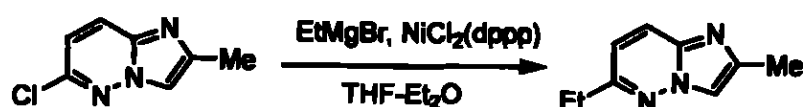
Las abreviaciones utilizadas en los Ejemplos de Referencia, Ejemplos de Síntesis y tablas, tienen los siguientes significados:

Me: grupo metilo, Et: grupo etilo, n-Pr: grupo propilo normal, i-Pr: grupo isopropilo, c-Pr: grupo ciclopropilo, n-Bu: grupo butilo normal, i-Bu: grupo isobutilo, TMS: grupo trimetilsililo, s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, br: ancho, m: multiplete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, tt: triple triplete, dq: doble cuarteto, tq: triple cuarteto, brs: singulete ancho, J: constante de acoplamiento, CDCl_3 : cloroformo pesado, DMSO-d_6 : dimetilsulfóxido pesado, pf: punto de fusión, desc.: descomposición, Hz: Hertz, THF: tetrahidrofurano, DMF: N,N-dimetilformamida, dppp: 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

20

Ejemplo de Referencia 1

Síntesis de 6-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina



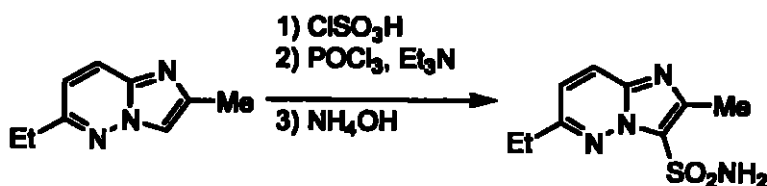
Se suspendieron 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina (5.00 g, 29.8 mmol) y dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) (0.08 g, 0.15

mmol), en éter seco (40 ml)-THF seco (20 ml) y luego se agitó bajo enfriamiento en hielo, durante el cual, se adicionó ahí, gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio en éter (3 M, 15 ml, 45 mmol) durante 5 minutos (temperatura interna 10°C o menos). La temperatura de la solución de la
5 reacción se incrementó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 2 horas y bajo reflujo con calentamiento por 3 horas. La solución de reacción, mientras era agitada, se dejó y enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionó poco a poco agua (30 ml). Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se ajustó a aproximadamente pH 5
10 a 6 con ácido clorhídrico concentrado. Se separaron la fase orgánica y la fase acuosa, la una de la otra y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con agua (250 ml x 3) La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró y los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (cloroformo:
15 acetato de etilo = 2:1 → 1:1) y el aceite crudo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con sílica gel acetato de etilo) y se obtuvo el compuesto del título como un aceite rojo pálido. El rendimiento fue de 1.32 g (27.4%).

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.33 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.48 (3H, s), 2.82 (2H, q, J= 7.5 Hz),
20 6.87 (1H, d, J= 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d, J= 9.2 Hz)
IR (limpio, cm⁻¹): 2973, 2934, 2876, 1543, 1460, 1382, 1333, 1300, 1263, 1155, 1125, 1057, 1000, 820, 726, 699

Ejemplo de Referencia 2

25 Síntesis de 6-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il-sulfonamida



Se disolvió 6-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina (2.70 g, 16.7 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) y se adicionó ácido clorosulfónico (1.27 g, 18.5 mol) ahí, bajo agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó por 5 horas bajo reflujo. Luego, la solución de reacción se enfrió hasta aproximadamente 70°C y se adicionó ahí gota a gota trietilamina (2.38 g, 23.5 mmol) durante 1 minuto. Después del goteo, la solución de reacción se agitó por 20 minutos bajo reflujo. Subsecuentemente, la solución de reacción se enfrió hasta aproximadamente 70°C y se adicionó ahí gota a gota oxiclورو de fósforo (3.86 g, 25.2 mmol) durante 1 minuto. Luego del goteo, la mezcla se agitó por 2 horas bajo reflujo. La solución de reacción se dejó y enfrió hasta aproximadamente 50°C y se vertió en 50 mL de agua caliente (aproximadamente 50°C). La mezcla se agitó por 5 minutos y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (40 ml) y se adicionó ahí amoniaco en agua 14N (7 ml) bajo agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completa la reacción, la solución de reacción se vertió en agua-hielo (150 ml) y se ajustó hasta aproximadamente pH 4 con ácido clorhídrico concentrado, para formar cristales, los cuales, luego se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua y secaron bajo presión reducida. Subsecuentemente, los cristales se purificaron por cromatografía en columna con sílica gel (cloroformo:

acetona = 9:1 → 4:1). Se obtuvo el compuesto del título como cristales blancos.

El rendimiento fue de 1.8 g (44.7%).

p.f. 215.0-215.5°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.30 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 2.93 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.47 (2H, brs), 8.08 (1H, d, J= 9.3 Hz)

IR (Nujol, cm⁻¹): 3304, 3177, 3090, 1546, 1540, 1507, 1463, 1389, 1362, 1341, 1309, 1201, 1133, 1127, 1086, 1057, 959, 900, 864, 824, 772, 686, 670, 652, 591, 525

10 Ejemplo de Referencia 3

Síntesis de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina



Se introdujeron 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina (1.6 g, 8.5 mmol), dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) (cantidad catalítica) y tetrahydrofuran deshidratado (20 ml) en un recipiente de tres bocas de 100 ml bajo una corriente de nitrógeno y se agitó bajo enfriamiento en hielo y se adicionó ahí gota a gota una solución de cloruro de propilmagnesio en tetrahydrofurano (2M, 6.4 ml, 12.8 mmol) a 10°C o menos. Luego del goteo, la mezcla se agitó por 1 hora a la misma temperatura, por 1 hora a temperatura ambiente y por 2 horas de 50 hasta 60°C. Después de completa la reacción, la solución de reacción se dejó y enfrió, se adicionó agua (50 ml) y la mezcla se agitó y extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, y los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna

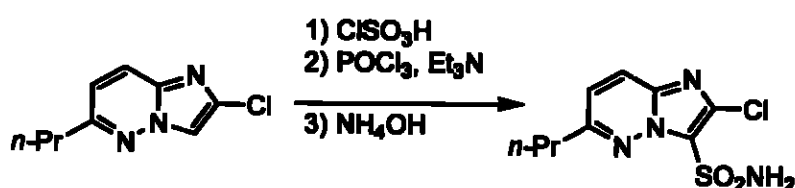
con sílica gel (hexano: acetato de etilo =2:1) para proporcionar el compuesto del título como cristales naranja (que contenían una pequeña cantidad de impurezas). El rendimiento fue de 0.8 g (48.2%).

p.f. no medido.

- 5 NMR^1H (CDCl_3, δ): 1.01 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.80 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 4

Síntesis de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il sulfonamida



10

- Se introdujo 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina (0.8 g, 4.1 mmol) y dicloroetano (10 ml) en un matraz de tipo berenjena de 200 ml y se agitó a temperatura ambiente y se agregó ácido clorosulfónico (0.54 g, 4.5 mmol) todo a la vez y la mezcla se agitó por 4 horas bajo reflujo. La solución de reacción se
- 15 enfrió hasta aproximadamente 70°C y se adicionó trietilamina toda a la vez (0.5 g, 5 mmol) y se agitó hasta que el sólido se disolviera, se agregó oxiclورو de fósforo todo a la vez (0.79 g, 5 mmol) y la mezcla se agitó por 2 horas bajo reflujo con calentamiento. Después de completa la reacción, la solución de reacción se dejó y enfrió y se adicionó agua (50 ml) y la fase orgánica se
- 20 separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, se adicionó al residuo acetonitrilo (10 ml) y amoníaco al 28% en agua (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completa la reacción, se adicionó agua (100 ml) a la solución de reacción, a la cual luego se ajustó hasta aproximadamente pH 2

5 p.f. 174-5°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 3377, 3324, 3189, 1545, 1364, 1322, 1187, 1166, 821, 680, 597

Ejemplo de Referencia 5

Clc1nc2cc(Cl)ccn2c1>>Clc1nc2cc(C)ccn2c1

vacío y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionó ahí tetrahydrofurano anhidro (20.0 ml). Se adicionó gota a gota n-butil litio (1.6 M, 9.0 mL, 14.4 mmol) durante 30 minutos bajo enfriamiento en hielo y se agitó por 30 minutos bajo enfriamiento en hielo, para preparar una solución de cloruro de n-butilzinc en tetrahydrofurano. De manera separada, se preparó bajo atmósfera de nitrógeno una suspensión de 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina (1.88 g, 10.0 mmol) y dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) (0.16 g, 0.30 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (20.0 mL) y mientras se mantenía de 3 a 6°C, la solución preparada previamente se adicionó gota a gota ahí durante 30 minutos. La mezcla se agitó por 15 minutos bajo enfriamiento en hielo y por 3 horas a temperatura ambiente, luego se vertió en una solución salina

saturada y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico diluido. La solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos se combinaron, se deshidrataron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Los residuos se purificaron mediante
 5 cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 1:4), para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 2.03 g (96.8%).

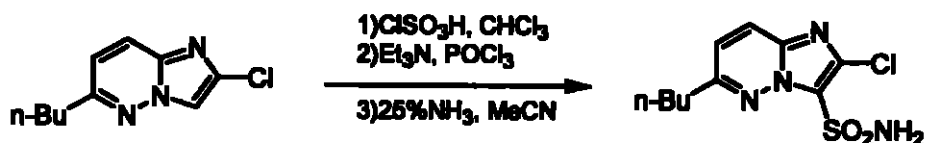
Pf. 61.0-63.0°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 0.96 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.41 (2H, tq, J= 7.5, 7.3 Hz), 1.73
 10 (2H, tt, J= 7.8, 7.5 Hz), 2.81 (2H, t, J= 7.8 Hz), 6.96 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.74 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.79 (1H, s)

IR (Nujol, cm⁻¹): 3115, 3061, 1545, 1466, 1378, 1326, 1276, 817.

Ejemplo de Referencia 6

15 Síntesis de 6-n-butil-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se disolvió 6-n-butil-2-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (1.00 g, 4.77 mmol) en cloroformo (10.0 mL) y se adicionó gota a gota ácido clorosulfónico (0.35 mL, 5.27 mmol) a la solución bajo agitación a temperatura ambiente. Después,
 20 la mezcla se calentó por 5 horas bajo reflujo y se confirmó que el material de partida permanecía mediante TLC, entonces se agregó ahí, ácido clorosulfónico adicional (0.35 mL, 5.27 mmol) y la mezcla se calentó por 4 horas bajo reflujo. La suspensión resultante se dejó y enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron ahí trietilamina (2.50 mL, 17.9 mmol) y oxidloruro de
 25 fósforo (2.00 mL, 21.5 mmol) y la mezcla se calentó nuevamente por 4 horas

bajo reflujo. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo 3 veces con cloroformo. Los extractos se combinaron, se deshidrataron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3.24 g de líquido rojo oscuro. Este líquido se disolvió en acetonitrilo (10.0 mL) y se adicionó gota a gota a una solución de amoníaco en agua al 25% (5.00 g, 73.5 mmol) en acetonitrilo (15.0 mL) bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó por 30 minutos bajo enfriamiento en hielo y por 1 hora a temperatura ambiente y luego el acetonitrilo se destiló totalmente bajo presión reducida. Los residuos se ajustaron hasta pH 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con cloroformo y las fases clorofórmicas se combinaron, deshidrataron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 1:1 → cloroformo: etanol = 20:1), para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 0.92 g (66.8%).

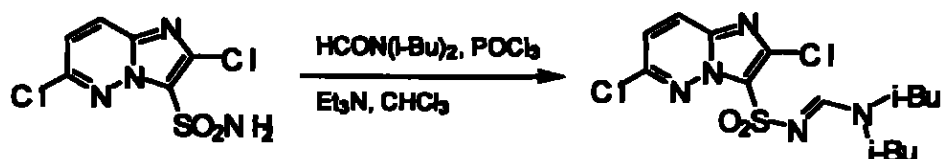
p.f. 165.5-166.5°C

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37 (2H, tq, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.72 (2H, tt, J = 7.9, 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.80 (2H, s), 8.18 (1H, d, J = 9.4 Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3412, 3360, 3287, 3197, 1546, 1464, 1376, 1321, 1172.

Ejemplo de Referencia 7

Síntesis de N'-(2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutylformamidina



Se disolvió N,N-diisobutilformamida (5.44 g, 34.5 mmol) en cloroformo (25.0 mL) y se enfrió en un baño de hielo-cloruro de sodio y se adicionó ahí gota a gota oxicloruro de fósforo (3.22 mL, 34.5 mmol) a -2°C o menos. Luego, la mezcla se agitó a -2°C o menos por 30 minutos, se adicionó 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (6.15 g, 23.0 mmol). Después, la mezcla se agitó a -10°C por 10 minutos, se adicionó gota a gota trietilamina (19.3 mL, 138 mmol) durante 20 minutos a la solución a 5°C o menos. La mezcla se agitó por 1 hora a 0°C o menos y por 1 hora a temperatura ambiente, luego se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 5 veces con cloroformo. Los extractos se combinaron, se deshidrataron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna con silica gel (acetato de etilo: hexano = 1: 1) para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 5.58 g (59.6%).

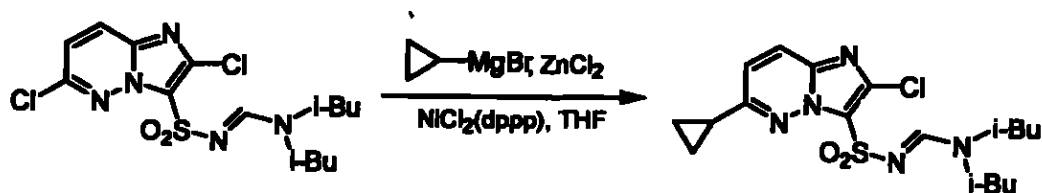
p.f. 151.0-154.0°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 0.76 (6H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 3.23 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.28 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.51 (1H, s).

IR (Nujol, cm^{-1}): 1615, 1456, 1324, 1311, 1146, 910, 858, 654.

Ejemplo de Referencia 8

Síntesis de N'-(2-cloro-6-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina



Se mezcló polvo de magnesio metálico (0.27 g, 11.1 mmol) con yodo (5 mg), se calentó con un secante bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó ahí tetrahidrofurano anhidro (15.0 mL). Mientras se mantenía de 28 a 33°C, se adicionó gota a gota bromuro de ciclopropilo (1.33 g, 1.10 mmol) a la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos para preparar una solución gris amarillenta pálida de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano. Separadamente, se disolvió cloruro de zinc (1.50 g, 11.0 mmol) seco a 180°C por 4 horas bajo vacío, en tetrahidrofurano anhidro (10.0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se mantuvo a 0°C o menos en un baño de hielo-cloruro de sodio, durante el cual, se agregó gota a gota la solución previamente preparada de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a aproximadamente -10°C por 15 minutos y se adicionó dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) (0.27 g, 0.50 mmol) como polvo a la solución resultante y luego, se agregó ahí gota a gota una solución de N'-(2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina (2.03 g, 5.00 mmol) disuelta en tetrahidrofurano anhidro (10.0 mL). La mezcla se agitó a -10°C por 2 horas, luego a temperatura ambiente por 16 horas, se vertió en una solución salina acuosa saturada, se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo 4 veces con cloroformo. Los extractos se combinaron, se deshidrataron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo

presión reducida y los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 1: 1), por el cual, 0.64 g (31.5%) del material de partida N'-(2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina se recuperó y de manera simultánea, se obtuvo el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 0.94 g (45.7%).

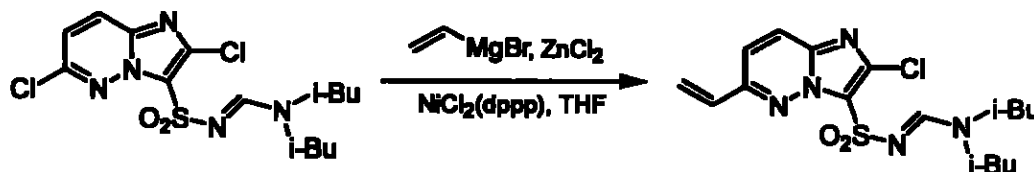
p.f. 154.0-160.0°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 0.74 (6H, d, J= 6.7 Hz), 0.95 (6H, d, J= 6.7 Hz), 1.00-1.10 (2H, m), 1.10-1.25 (2H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 3.19 (2H, d, J= 7.5 Hz), 3.28 (2H, d, J= 7.5 Hz), 6.98 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.78 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.45 (1H, s).

IR (Pujol) ν (cm⁻¹): 1613, 1464, 1334, 1318, 1143, 909, 859, 661.

Ejemplo de Referencia 9

Síntesis de N'-(2-cloro-6-etenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina



El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 8, excepto que se utilizó una solución de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano comercialmente disponible, en lugar de la solución de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano y se utilizó dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) en una cantidad de 3 mol-% relativo al

material de partida N'-(2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina. El rendimiento fue del 80.4%.

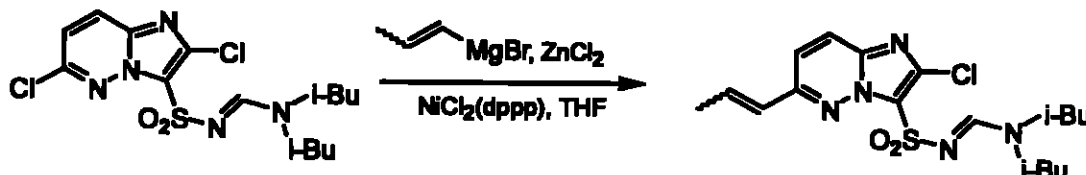
p.f. 194.0-198.0°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 0.71 (6H, d, J= 6.7 Hz), 0.94 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.85-2.10 (2H, m), 3.17 (2H, d, J= 7.5 Hz), 3.26 (2H, d, J= 7.7 Hz), 5.77 (1H, d, J= 11.1 Hz), 6.16 (1H, d, J= 17.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J= 17.8, 11.1 Hz), 7.46 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.89 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.50 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1614, 1456, 1350, 1319, 1145, 913, 859, 664, 612.

10 Ejemplo de Referencia 10

Síntesis de N'-(2-cloro-6-(1-propenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina



El compuesto del título se obtuvo como una mezcla de E y Z (E : Z = 5:3)

15 en la forma de cristales amarillo pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 8, excepto que se utilizó una solución de bromuro de 1-propenilmagnesio en tetrahidrofurano comercialmente disponible, en lugar de la solución de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano y se utilizó dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) en una cantidad de 3 mol-%
20 relativo al material de partida N'-(2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina. El rendimiento fue de 100%.

p.f. no se midió debido a la mezcla de E y Z.

NMR¹H (CDCl₃, δ): [isómero E] 0.72 (6H, d, J= 6.6 Hz), 0.94 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.85-2.10 (2H, m), 2.00 (3H, dd, J= 6.9, 1.5 Hz), 3.17 (2H, d, J= 7.6 Hz), 3.26

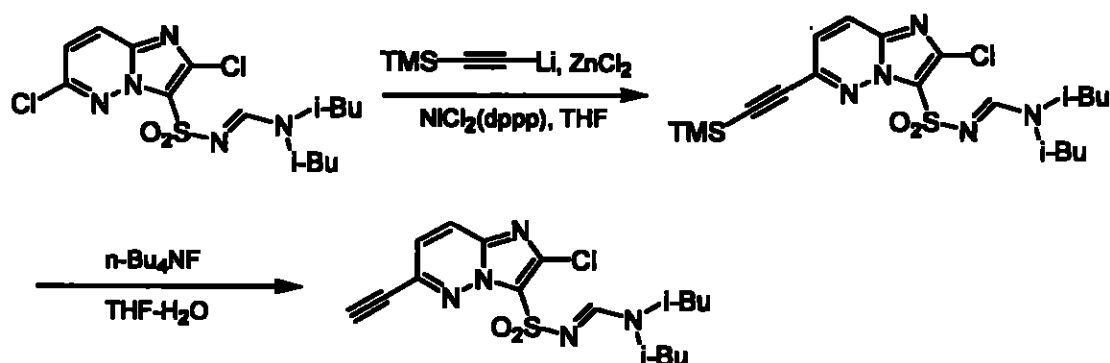
(2H, d, J= 7.7 Hz), 6.51 (1H, dq, J= 16.0, 1.5 Hz), 6.71 (1H, dq, J= 16.0, 6.9 Hz), 7.35 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.82 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.50 (1H, s).

NMR¹H (CDCl₃, δ): [isómero Z] 0.72 (6H, d, J= 6.6 Hz), 0.92 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.85-2.10 (2H, m), 2.21 (3H, dd, J= 7.3, 1.8 Hz), 3.12 (2H, d, J= 7.5 Hz), 3.25 (2H, d, J= 7.7 Hz), 6.23 (1H, dq, J= 11.9, 7.3 Hz), 6.40 (1H, dq, J= 11.9, 1.8 Hz), 7.19 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.85 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.43 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1609, 1456, 1351, 1319, 1144, 911.

Ejemplo de Referencia 11

- 10 Síntesis de N'-(2-cloro-6-etinimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina



- (a) Se obtuvo la N'-(2-cloro-6-(trimetilsililetinil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina como cristales amarillo pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 8, excepto que se utilizó la solución de litio trimetilsilil acetilido en tetrahidrofurano en lugar de la solución de bromuro de ciclopropilmagnesio en tetrahidrofurano y se utilizó el dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) en una cantidad de 3 mol-% relativo al material de partida N'-(2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina. El rendimiento fue del 32.9%.

p.f. 180.0-182.0°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 0.30 (9H, s), 0.73 (6H, d, J= 6.7 Hz), 0.97 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.85-2.10 (2H, m), 3.24 (2H, d, J= 7.6 Hz), 3.27 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.30 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.86 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.56 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1614, 1455, 1339, 1314, 1302, 1140, 914, 864, 839.

5

(b) Se disolvió N'-(2-cloro-6-(trimetilsililetinil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina (2.31 g, 4.63 mmol) en un solvente mezcla de tetrahydrofurano-agua (10:1) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio hidratado (1.50 g, 5.04 mmol) a la solución con agitación bajo enfriamiento en hielo. Luego, la mezcla se agitó por 20 minutos bajo enfriamiento en hielo, se destiló totalmente el tetrahydrofurano bajo presión reducida y los residuos se disolvieron en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 1.96 g (100%).

15

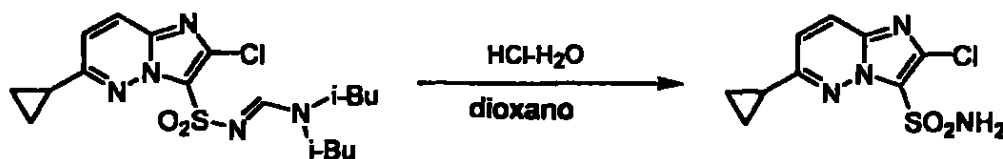
p.f. 166.0-167.5°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.68 (6H, d, J= 6.6 Hz), 0.88 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.85-2.10 (2H, m), 3.19 (2H, d, J= 7.6 Hz), 3.33 (2H, d, J= 7.6 Hz), 4.94 (1H, s), 7.68 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.30 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.45 (1H, s).

20 IR (Nujol, cm⁻¹): 3270, 2120, 1613, 1453, 1347, 1332, 1316, 1147, 870, 664.

Ejemplo de Referencia 12

Síntesis de 2-cloro-6-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se disolvió N'-(2-cloro-6-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina (0.93 g, 2.26 mmol) en dioxano (9.00 mL) y se agregó gota a gota ácido clorhídrico concentrado del 36% (9.0 mL, 107 mmol) a la solución bajo agitación a 100°C. La mezcla se agitó por 15 horas de 100°C a 105°C, entonces se dejó y enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta que los cristales aparecieron. Se vertió agua (30.0 ml en los residuos y los cristales precipitaron completamente, entonces se filtraron, se lavaron con agua y se lavaron con metanol, para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 0.31 g (50.4%).

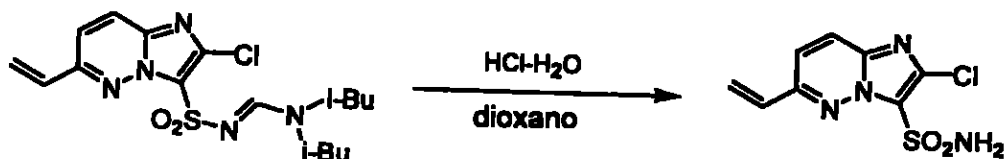
p.f. 194.0-196.0°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.10-1.25 (4H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.78 (2H, brs), 8.12 (1H, d, J = 9.4 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3348, 3247, 1553, 1468, 1455, 1358, 1316, 1170, 908, 825, 662.

Ejemplo de Referencia 13

Síntesis de 2-cloro-6-etenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



La misma reacción se llevó a cabo de la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 12, excepto que se utilizó N'-(2-cloro-6-etenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina en lugar de N'-(2-cloro-6-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina. Los cristales resultantes se purificaron mediante

cromatografía en columna con sílica gel (cloroformo: metanol =10:1), para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue del 42.1%.

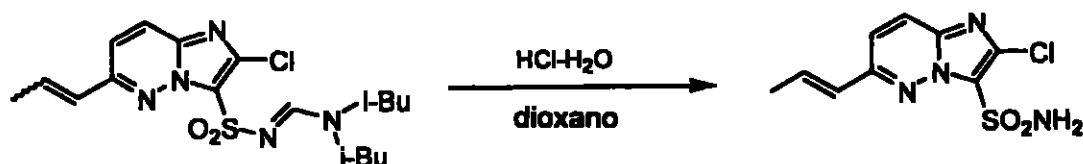
p.f. 229.0-233.0°C

5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.87 (1H, d, J= 11.2 Hz), 6.50 (1H, d, J= 17.9 Hz), 6.86 (1H, dd, J= 17.9, 11.2 Hz), 7.89 (2H, s), 7.96 (1H, d, J =9.6 Hz), 8.26 (1H, d, J= 9.6 Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3316, 3183, 1466, 1368, 1321, 1167.

10 Ejemplo de Referencia 14

Síntesis de (E)-2-cloro-6-(1-propenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



La reacción se realizó de la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 12, excepto que se utilizó N'-(2-cloro-6-(1-propenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina como una mezcla de E y Z, en lugar de N'-(2-cloro-6-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina. Los cristales resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (cloroformo: metanol = 20:1), para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue del 70.1%.

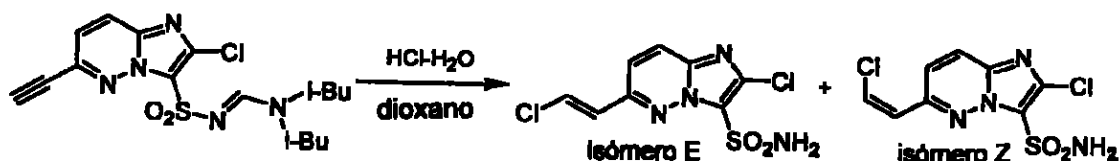
p.f. 225.0-229.0°C

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.98 (3H, dd, J= 6.8, 1.7 Hz), 6.71 (1H, dq, J= 16.0, 1.7 Hz), 7.01 (1H, dq, J= 16.0, 6.8 Hz), 7.83 (2H, s), 7.84 (1H, d, J =9.5 Hz), 8.19 (1H, d, J= 9.6 Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3323, 3179, 1662, 1550, 1466, 1360, 1325, 1173.

Ejemplo de Referencia 15

Síntesis de 2-cloro-6-(2-cloroetenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



5

La reacción se realizó de la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 12, excepto que se utilizó N'-(2-cloro-6-etinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina, en lugar de N'-(2-cloro-6-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina. Los cristales resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 1:1), para proporcionar los isómeros E y Z del compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento del isómero E fue del 7.5% y el rendimiento del isómero Z fue del 72.4%.

10

Valores físicos del isómero E

15

p.f. > 240°C (desc.)

NMR^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.37 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.93 (2H, brs), 8.29 (1H, d, $J = 9.6$ Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3329, 3182, 1616, 1467, 1361, 1324, 1169, 945.

Valores físicos del isómero Z:

20

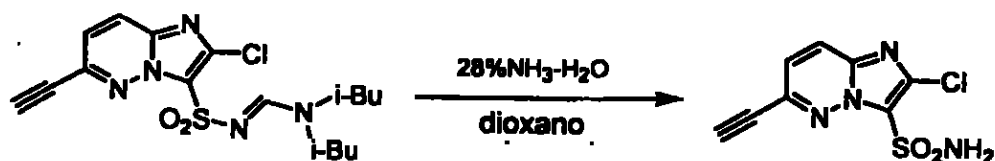
p.f. 197.0-200.0°C

NMR^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.14 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (2H, brs), 8.06 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 9.6$ Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3370, 3260, 1632, 1465, 1364, 1308, 1187, 1164, 842.

Ejemplo de Referencia 16

Síntesis de 2-cloro-6-etinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se suspendió N'-(2-cloro-6-etinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-N,N-diisobutilformamidina (792 mg, 2.00 mmol) en dioxano (10.0 mL) y se agregó gota a gota amoníaco en agua al 28% (4.00 g, 65.8 mmol) a la suspensión bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días, entonces, se concentró y se retiró el amoníaco, se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico conc. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y el extracto se deshidrató sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 71 mg (13.8%).

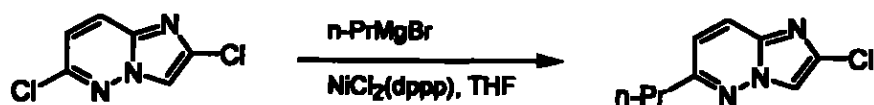
p.f. >234°C (desc.)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.92 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 8.02 (2H, brs), 8.32 (1H, d, $J = 9.4$ Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3359, 3294, 3242, 2123, 1464, 1356, 1312, 1170.

Ejemplo de Referencia 17

Síntesis de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina



Se adicionó 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina (10.0 g, 53.2 mmol) y dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) a 80.0 ml de tetrahidrofurano, bajo una corriente de nitrógeno y se agregó gota a gota una solución de bromuro de n-propilmagnesio (2M, 31.9 ml, 63.8 mmol) en 5 tetrahidrofurano, durante 60 minutos a la mezcla bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó por 10 minutos bajo enfriamiento en hielo y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua fría (700 ml) a la mezcla de reacción, la cual entonces se acidificó con ácido clorhídrico conc. y los sólidos precipitados 10 se recolectaron mediante filtración y los sólidos insolubles se lavaron con ácido clorhídrico diluido y luego con agua. De otra parte, el filtrado se extrajo con acetato de etilo y los extractos se combinaron y lavaron con ácido clorhídrico diluido, una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución salina saturada, en este orden. La fase 15 orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. Los residuos concentrados y los sólidos recolectados por filtración, se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano =3:7), para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 9.21 g (88.5%).

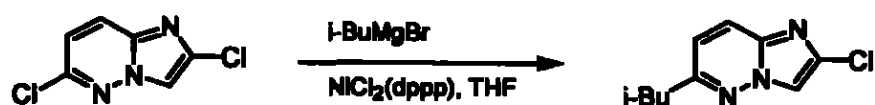
20 p.f. 73.9-80.0°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.01 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.78 (2H, m), 2.79 (2H, t, J= 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.75 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.80 (1H, s).

IR (Pujol, cm⁻¹): 3122, 1466, 1377, 1314, 1302.

Ejemplo de Referencia 18

Síntesis de 2-cloro-6-isobutilimidazo[1,2-b]piridazina



La reacción se realizó de la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 17, excepto que se utilizó una solución de bromuro de isobutilmagnesio en tetrahidrofurano, en lugar de la solución de bromuro de n-propilmagnesio en tetrahidrofurano. Los cristales resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 1:4), para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 1.27 g (60.6%).

p.f. 71.0-72.5°C

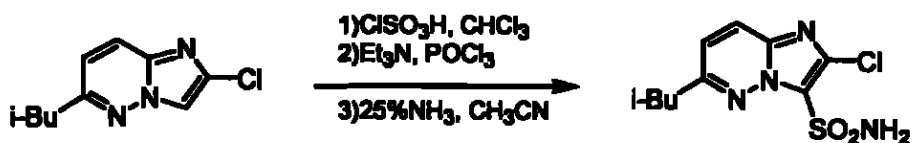
NMR¹H (CDCl₃, δ): 0.98 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.09 (1H, m), 2.68 (2H, d, J= 7.3 Hz), 6.94 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.75 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.81 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3126, 3059, 1545, 1466, 1369, 1331, 1320, 1279, 803.

15

Ejemplo de Referencia 19

Síntesis de 2-cloro-6-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



La reacción se realizó de la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 6, excepto que se utilizó 2-cloro-6-isobutilimidazo[1,2-b]piridazina, en lugar de 2-cloro-6-n-butilimidazo[1,2-b]piridazina. Los cristales resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de

20

etilo: hexano = 1:1), para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 1.12 g (64.0%).

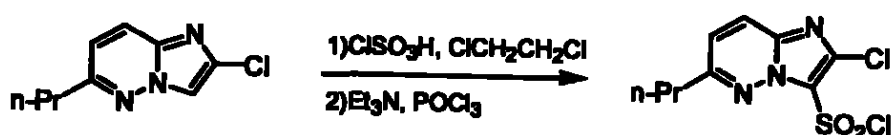
p.f. 168.0-169.5°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.93 (6H, d, J= 6.6 Hz), 2.14 (1H, m), 2.82 (2H, d, J= 7.4 Hz), 7.51 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.80 (2H, s), 8.19 (1H, d, J= 9.4 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3316, 3180, 3117, 1548, 1469, 1362, 1336, 1321, 1200, 1173, 849, 678.

Ejemplo de Referencia 20

10 Síntesis del cloruro de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il sulfonilo



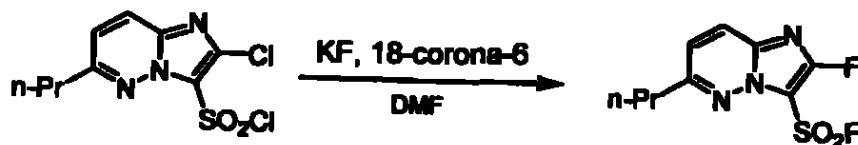
- Se disolvió 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina (5.00 g, 25.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (30.0 ml) y se adicionó ácido clorosulfónico (3.40 ml, 51.1 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se calentó por 8.5 horas bajo reflujo y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron ahí trietilamina (7.84 ml, 56.2 mmol) y oxiclورو de fósforo (5.24 ml, 56.2 mmol) y se calentó por 4 horas bajo reflujo. Se adicionó agua fría a la mezcla de reacción y entonces se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron.
- Los residuos concentrados se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 3:7), para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 7.40 g (98.4%).
- p.f. 94.2-95.5°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.06 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.88 (2H, m), 2.99 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.95 (1H, d, J= 9.4 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1464, 1436, 1386, 1314, 1166, 620, 573, 562, 550.

5 Ejemplo de Referencia 21

Síntesis del fluoruro de 2-fluoro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonilo



Se calentaron en 100 ml de DMF: fluoruro de potasio seco (7.30 g, 130 mmol), 18-corona-6 (1.33 g, 5.03 mmol) y cloruro de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonilo (7.40 g, 25.5 mmol) por 3 horas bajo reflujo y luego se dejó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó agua fría a los residuos concentrados, los cuales se extrajeron luego con cloroformo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron. Los residuos concentrados se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano =3: 7), para proporcionar 5.28 g de mezcla que contenía el materia de partida sin reaccionar. Así, se calentó en 50.0 ml de DMF, el fluoruro de potasio seco (7.30 g, 130 mmol), 18-corona-6 (1.22 g, 4.61 mmol) y 5.28 g de la mezcla de reacción por 5 horas bajo reflujo y entonces se agitó a 150°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró bajo presión reducida y se adicionó agua fría a los residuos concentrados, los cuales se extrajeron luego con cloroformo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron. Los residuos concentrados se

purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: hexano = 3:7), para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 2.02 g (30.7%).

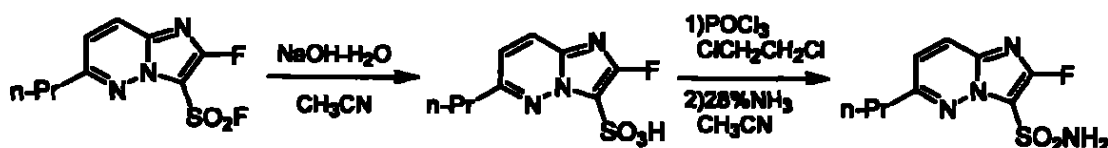
NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.05 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.85 (2H, m), 2.95 (2H, t, J= 7.7 Hz),

5 7.37 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.93 (1H, d, J= 9.4 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1538, 1434, 1310, 1240, 1220, 1188, 799, 765, 695, 613, 595.

Ejemplo de Referencia 22

Síntesis de 2-fluoro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



10

(a) Se diluyó fluoruro de 2-fluoro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonilo (1.00 g, 3.83 mmol) en acetonitrilo (20.0 ml) y se adicionó ahí una solución de hidróxido de sodio (0.23 g, 5.75 mmol) en agua (8.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregó hidróxido de sodio adicional

15 (0.08 g, 2.00 mmol), debido a que la reacción no se completó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se adicionó agua al residuo concentrado el cual luego se acidificó con ácido clorhídrico conc. se agregó acetona al residuo concentrado y se retiraron los sólidos insolubles mediante filtración y el filtrado

20 se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.18 g de una materia oleosa marrón amarillosa que contenía el ácido 2-fluoro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfónico.

(b) La materia oleosa (1.18 g) que contenía el ácido 2-fluoro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfónico, se disolvió en 1,2-dicloroetano (5.0

ml) y se adicionó ahi oxiclورو de fósforo (0.70 ml, 7.66 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó por 4 horas bajo reflujo. Se agregó oxiclورو de fósforo adicional (0.70 ml, 7.66 mmol), debido a que la reacción no se completó y la mezcla se calentó por 2 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción
5 se enfrió y se adicionó agua fría a la mezcla de reacción, la cual luego se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo concentrado se diluyó en acetonitrilo (2.0 ml) y se agregó gota a gota a una solución en agua de amoníaco al 28% (8.0 ml) en acetonitrilo (5.0 ml) bajo enfriamiento en hielo
10 y se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se acidificó mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico conc. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con éter y los sólidos se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetona: cloroformo = 2: 5), para proporcionar el
15 compuesto del título como cristales blancos amarillosos. El rendimiento fue del 0.33 g (33.4%)

p.f. 147.8-148.0°C

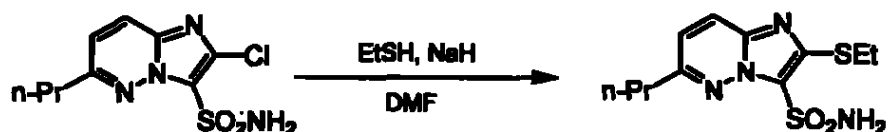
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.97 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.76 (2H, m), 2.89 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.56 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.84 (2H, s), 8.19 (1H, d, J= 9.4 Hz).

20 IR (Nujol, cm⁻¹): 3318, 1540, 1465, 1412, 1351, 1305, 1170, 609.

NMR ¹⁹F (DMSO-d₆, δ): -114.3

Ejemplo de Referencia 23

Síntesis de 2-etiltio-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il sulfonamida



Se suspendió hidruro de sodio (60%, 0.73 g, 18.2 mmol) en DMF (10.0 ml) bajo enfriamiento en hielo, se adicionó ahí gota a gota etanotiol (1.35 ml, 18.2 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C por 2 horas. Ahí, se agregó 2-cloro-6-
 5 propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (1.00 g, 3.64 mmol) y se agitó a 110°C por 2.5 horas bajo agitación. La mezcla de reacción se dejó, enfrió, diluyó con agua y se acidificó mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con agua y los sólidos se suspendieron en un solvente mezcla de
 10 cloroformo y acetato de etilo y los sólidos insolubles se colectaron mediante filtración, los sólidos se lavaron con cloroformo hasta proporcionar el compuesto del título como cristales grises. El rendimiento fue de 0.45 g (41.2%).

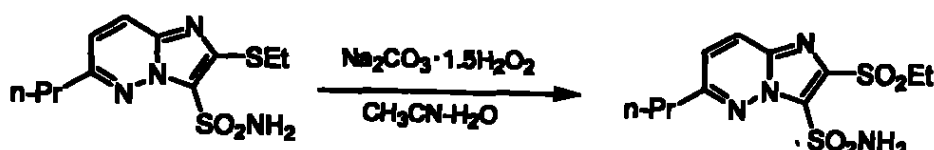
p.f. 175.9-177.2°C

15 NMR^1H (DMSO- d_6 , δ): 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.75 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.19 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.56 (2H, s), 8.12 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3309, 3188, 3059, 1466, 1430, 1348, 1325, 1165, 599.

20 Ejemplo de Referencia 24

Síntesis de 2-etilsulfonil-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se suspendió 2-etinitio-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (0.30 g, 1.00 mmol) en acetonitrilo (1.0 ml) y agua (4.0 ml) y ahí se agregó percarbonato de sodio (concentración efectiva de oxígeno, 12.2%; 0.33 g, 2.50 mmol) a 45°C y se agitó de 50 a 60°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción se

5 vertió en agua acidificada con ácido clorhídrico diluido y los sólidos insolubles precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua, para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 0.25 g (75.3%).

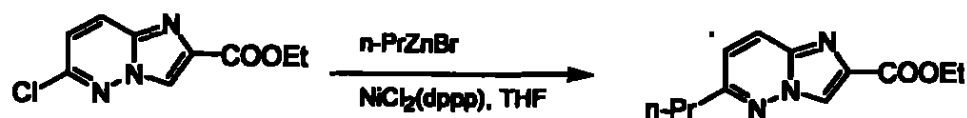
p.f. 232.3-233.0°C

10 NMR^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.78 (2H, m), 2.96 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.26 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.96 (2H, s), 8.37 (1H, d, $J = 9.4$ Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3354, 3269, 1464, 1351, 1318, 1166, 1137, 743, 711, 452.

15 Ejemplo de Referencia 25

Síntesis del 6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarboxilato de etilo



Se agregaron 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarboxilato de etilo (1.00 g, 4.33 mmol) y cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propan]níquel (II) (0.24 g, 0.4 mmol), a tetrahidrofurano (8.0 ml) bajo una corriente de nitrógeno y se adicionó

20 ahí gota a gota, una solución de bromuro de n-propilzinc en tetrahidrofurano (0.5 M, 13.3 ml, 6.65 mmol) con agitación bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó por 20 minutos bajo enfriamiento en hielo y por 0.5 horas a temperatura ambiente y se adicionó agua fría (50.0 ml) a la mezcla de reacción,

25 la cual se acidificó luego con ácido clorhídrico diluido. La solución de reacción

se extrajo con acetato de etilo y los extractos se combinaron y lavaron con ácido clorhídrico diluido y una solución salina saturada. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con sílica
 5 gel (acetona: hexano =1: 3) para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 0.77 g (74.8%).

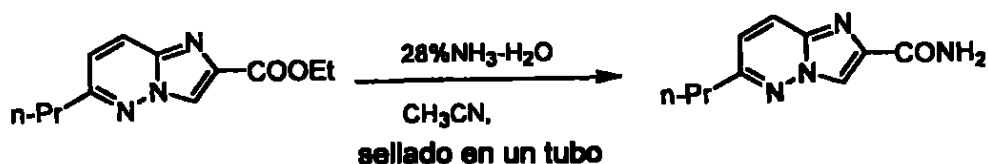
p.f. 54.0-54.5°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.44 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.80 (2H, m),
 2.81 (2H, t, J= 7.6 Hz), 4.47 (2H, q, J= 7.1 Hz), 7.00 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.90
 10 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.43 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3121, 1716, 1541, 1306, 1238, 1228, 1195.

Ejemplo de Referencia 26

Síntesis del 6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarboxiamida



15

Se diluyó 6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarboxilato de etilo (4.90 g, 21.0 mmol) en acetonitrilo (7.0 ml) y se agregó ahí amoníaco en agua al 28% (10.0 ml) y se agitó a 100°C por 7 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción de enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20.0 ml) y
 20 se recolectaron los sólidos insolubles mediante filtración y se lavaron con agua para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 3.39 g (79.0%).

p.f. 223.5-224.2°C

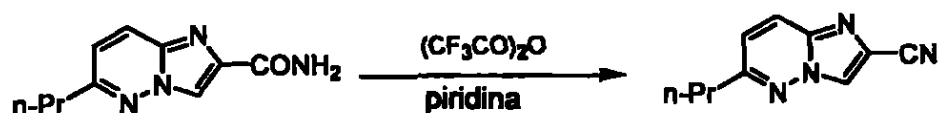
NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.79 (2H, m), 2.81 (2H, t, J= 7.6 Hz), 5.64 (1H, brs), 7.01 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.21 (1H, brs), 7.81 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.43 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3437, 3175, 3104, 1632, 1542, 1319, 1294, 812, 682.

5

Ejemplo de Referencia 27

Síntesis del 6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbonitrilo



Se disolvió 6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarboxilamida (3.38 g, 16.5 mmol) en piridina (10.0 ml) y se agregó anhídrido trifluoroacético (3.51 ml, 24.8 mmol) a la solución con agitación bajo enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó por 0.5 horas bajo enfriamiento en hielo y por 0.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de agua y ácido clorhídrico conc. y los sólidos insolubles se separaron por filtración en sólidos y una solución acuosa. Los sólidos se suspendieron en éter y se agitaron, se retiraron los insolubles, de tal forma se obtuvo un extracto etéreo. La solución acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo entonces con acetato de etilo para proporcionar el extracto en acetato de etilo. El extracto etéreo y el extracto en acetato de etilo se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna con silica gel (acetato de etilo : cloroformo = 2: 5) para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 2.41 g (78.2%).

p. f. 81.8-82.4°C

10

15

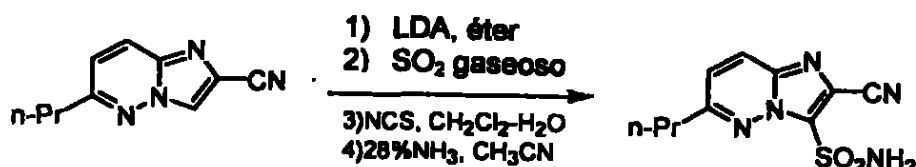
20

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.02 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.80 (2H, m), 2.83 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.88 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.30 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3108, 2235, 1544, 1466, 1326, 1292, 1132, 984, 818.

5 Ejemplo de Referencia 28

Síntesis de 2-ciano-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se diluyó una solución de diisopropilamida de litio en heptano-tetrahidrofurano - etilbenceno (2.0 M, 3.22 ml, 6.44 mmol), con éter (30.0 ml) y se adicionó ahí gota a gota una solución de 6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbonitrilo (1.00 ml, 5.37 mmol) en éter (20.0 ml) durante 12 minutos a -60°C o menos y la mezcla se agitó a -60°C por 1.5 horas. Ahí, se adicionó tetrahidrofurano (20.0 ml) al material de partida que permanecía sin disolverse y se agitó por 1.5 horas. Se introdujo ahí, dióxido de azufre gaseoso generado a partir de sulfito hidrógeno de sodio y ácido sulfúrico concentrado a -60°C o menos, durante 0.5 horas y se agitó a -60°C o menos por 20 minutos y de ahí en adelante, la temperatura de la mezcla se incrementó de manera gradual hasta 0°C. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y los sólidos se lavaron con éter. Los sólidos resultantes se adicionaron a una solución de N-clorosuccinimida (1.15 g, 8.59 mmol) en diclorometano (20.0 ml) y agua (20.0 ml) y se agitó por 1 hora bajo enfriamiento en hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se diluyó con

acetonitrilo (10.0 ml) y ahí, se agregó amoníaco en agua al 28% (2.0 ml) bajo enfriamiento en hielo y se agitó a la misma temperatura por 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró, entonces se adicionó agua y los sólidos insolubles se recolectaron mediante filtración y se lavaron los sólidos con agua.

- 5 Los sólidos resultantes se lavaron con cloroformo para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 0.20 g (14.0%).

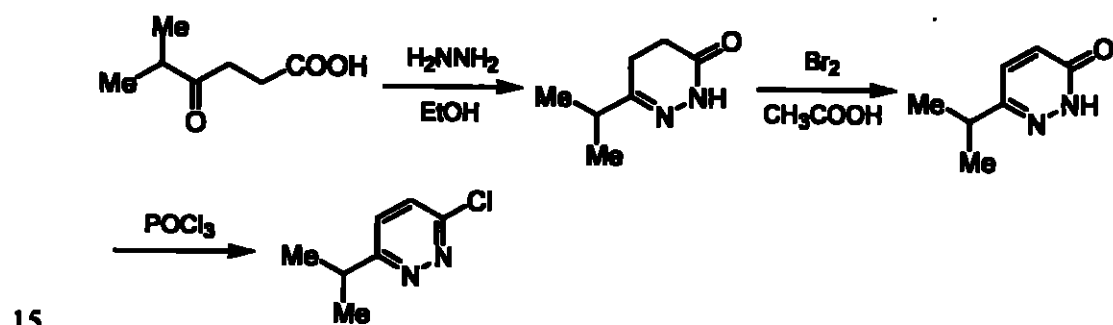
p.f. 237.4-243.8°C

- NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.97 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.78 (2H, m), 2.82 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.64 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.20 (2H, brs), 8.33 (1H, d, J= 9.6 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3316, 3185, 2243, 1550, 1464, 1361, 1175, 606.

Ejemplo de Referencia 29

Síntesis de 3-cloro-6-isopropilpiridazina



- (a) se calentó por 3 horas en 36 ml de metanol: ácido 5-metil-4-oxohexanóico (3.60 g, 25.0 mmol) e hidracina anhidra (0.80 g, 26.0 mmol) bajo agitación. Después que la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó hexano a los residuos para precipitar cristales, y los cristales se recolectaron mediante filtración para proporcionar 4,5-dihidro-6-isopropil-3 (2H)-piridazinona como cristales. El rendimiento fue de 3.10 g.
- 20

(b) Se disolvió 4,5-dihidro-6-isopropil-3(2H)-piridazinona (3.10 g) en ácido acético (30.0 ml) y se adicionó gota a gota bromo (3.50 g, 22.0 mmol) a la solución durante 10 minutos bajo calentamiento a 100°C con agitación. Después de calentar la solución de reacción por 1 hora bajo reflujo, se destiló el ácido acético totalmente bajo presión reducida y se agregó agua (100 ml) a los residuos, que se extrajeron 5 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron para proporcionar un producto crudo de 6-isopropil-3(2H)-piridazinona. El rendimiento fue de 3.30 g.

(c) Se calentó por 1 hora: 6-isopropil-3(2H)-piridazinona (3.30 g) y oxiclورو de fósforo (15.0 ml) bajo reflujo. Luego de destilar totalmente el exceso de oxiclورو de fósforo, se adicionó hielo-agua (200 ml) a los residuos, que se ajustaron a pH 6 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 20%. La solución de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo y los extractos se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo : cloroformo = 1:2) para proporcionar el compuesto del título como cristales rojo pálido. El rendimiento fue de 1.60 g (40.8% con base en el ácido 5-metil-4-oxohexanóico).

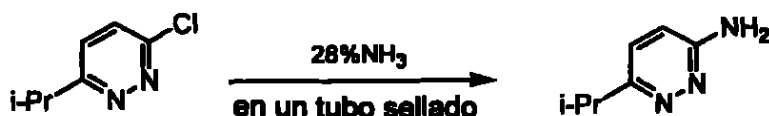
p.f. 32-33°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.35-1.40 (6H, m), 3.33 (1H, sept, J= 7.0 Hz), 7.34 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.8 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1572, 1540, 1409, 1167, 1149, 1069, 1041, 854, 790.

Ejemplo de Referencia 30

Síntesis de 3-amino-6-isopropilpiridazina



Se introdujo en un tubo de reacción sellado 3-cloro-6-isopropilpiridazina (1.60 g, 10.2 mmol) y amoniaco en agua al 28% (15.0 ml) y se agitó bajo presión, se calentó a 140°C por 24 horas y a 165°C por 25 horas. La solución de reacción se dejó y enfrió, se vertió en agua (30.0 ml), se ajustó a pH 9 y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar los cristales crudos. Los cristales, mientras que se lavaban con diisopropil éter-hexano, se filtraron para proporcionar el compuesto del título como cristales marrón pálido. El rendimiento fue de 0.41 g (29.3%).

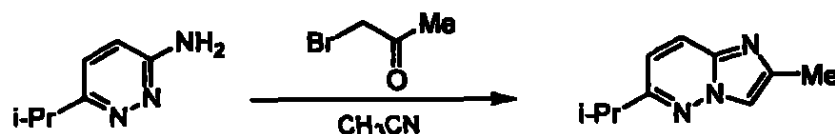
p.f. 131-132°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.30 (6H, d, J= 7.0 Hz), 3.17 (1H, sept, J= 7.0 Hz), 4.69 (2H, brs), 6.72 (1H, d, J= 9.1 Hz), 7.12 (1H, d, J= 9.1 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3312, 3139, 1645, 1608, 1555, 1056, 850, 840, 651.

Ejemplo de Referencia 31

Síntesis de 6-isopropil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina



Se mezcló 3-amino-6-isopropilpiridazina (0.41 g, 2.99 mmol) y bromoacetona (0.53 g, 3.10 mmol) con acetonitrilo (5.0 ml) y se calentó por 6 horas bajo reflujo. Después de completa la reacción, se vertió agua (20.0 ml) en la solución de reacción y se ajustó a pH 9 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 20%. La solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de

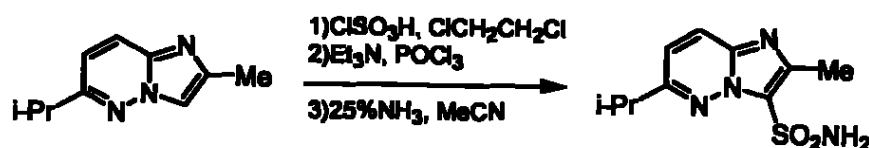
etilo y los extractos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con silica gel (acetato de etilo : cloroformo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón. El rendimiento fue de 0.30 g, (57.2%).

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.33 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.48 (3H, d, J= 0.8 Hz), 3.09 (1H, sept, J= 7.0 Hz), 6.90 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.65-7.67 (1H, m), 7.74 (1H, d, J= 9.4 Hz).

IR (puro, cm⁻¹): 1539, 1327, 1289, 1123, 1084, 1042, 989, 815, 727.

Ejemplo de Referencia 32

Síntesis de 6-isopropil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales marrón pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 4, excepto que se utilizó 6-isopropil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina en lugar de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2]piridazina. El rendimiento fue del 27.6%.

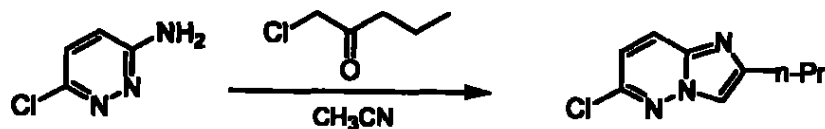
p.f. 199-200°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.32 (6H, d, J= 6.9 Hz), 2.57 (3H, s), 3.2-3.4 (1H, m), 7.44 (2H, brs), 7.47 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.11 (1H, d, J= 9.5 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3338, 3067, 1543, 1347, 1332, 1162, 1047, 828, 763, 740, 606.

Ejemplo de Referencia 33

Síntesis de 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina



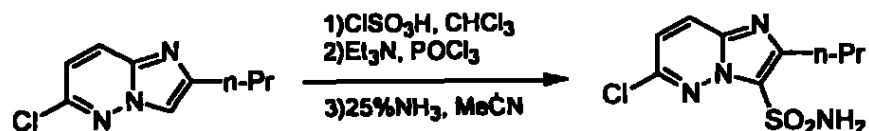
El producto crudo se obtuvo mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 31, excepto que se utilizó 3-amino-6-cloropiridazina en lugar de 3-amino-6-isopropilpiridazina y se utilizó 1-cloro-2-pentanona en lugar de bromoacetona. Este producto se purificó mediante cromatografía en columna con silica gel (acetato de etilo: cloroformo = 1: 2), para proporcionar el compuesto del título como cristales de color carne. El rendimiento fue del 43.7%.

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.00 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.79 (2H, t, J= 7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.80 (1H, d, J= 9.4 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 1608, 1518, 1455, 1328, 1286, 1133, 1091, 987, 940, 818, 764, 708, 603, 508.

Ejemplo de Referencia 34

15 Síntesis de 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales blancos de la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 6, excepto que se utilizó 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina en lugar de 2-cloro-6-n-butilimidazo[1,2-b]piridazina. El rendimiento fue del 45.1%.

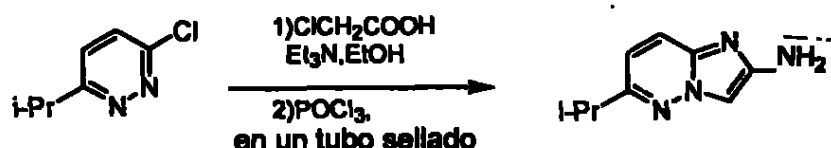
p.f. 155-156°C (desc.)

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.94 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.7-1.8 (2H, m), 2.98 (2H, t, J= 7.4 Hz), 7.59 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.75 (2H, brs), 8.30 (1H, d, J= 9.5 Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3404, 3259, 1524, 1359, 1298, 1180, 1164, 1142, 818, 737, 612.

Ejemplo de Referencia 35

5 Síntesis de 2-cloro-6-isopropilimidazo[1,2-b]piridazina



Se mezcló: ácido cloroacético (0.32 g, 3.3 mmol), trietilamina (0.33 g, 3.3 mmol), etanol (5.0 ml) y agua (5.0 ml) y se agregó ahí, 3-amino-6-isopropilpiridazina (0.45 g, 3.28 mmol) con agitación a temperatura ambiente y luego que la mezcla se calentó de 80 a 90°C por 5 horas bajo agitación, la solución de reacción se concentró hasta sequedad. Los sólidos resultantes y oxiclورو de fósforo (5.0 ml), se agitaron a 150°C por 12 horas en un tubo de reacción sellado. La solución de reacción se dejó y enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (50.0 ml) de 40 a 50°C a fin de descomponer el exceso de oxiclورو de fósforo. La solución de reacción se ajustó a pH 7 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se extrajo 3 veces con acetato de etilo y los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. Se purificaron los residuos mediante cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo: cloroformo = 1:2), para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 0.15 g (23.4%).

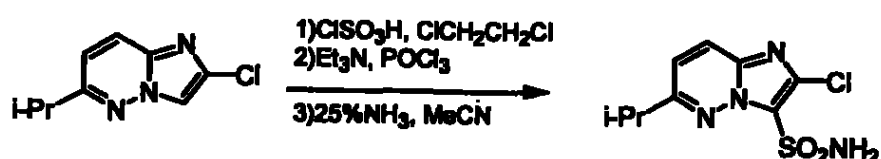
p.f. 69-71°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 1.34 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.11 (1H, sept, $J = 7.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.75-7.8 (2H, m).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3128, 3050, 1545, 1347, 1327, 1306, 1275, 1257, 1192, 1140, 1088, 1044, 961.

Ejemplo de Referencia 36

5 Síntesis de 2-cloro-6-isopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales marrón pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 4, excepto que se utilizó 2-cloro-6-isopropilimidazo[1,2-b]piridazina en lugar de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina. El rendimiento fue del 28.5%.

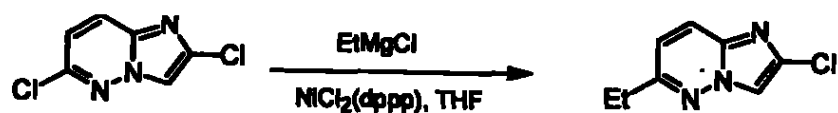
p.f. 179-180°C (desc.)

NMR¹H (DMSO- d_6 , δ): 1.33 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.28 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.77 (2H, brs), 8.21 (1H, d, $J = 9.5$ Hz).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3347, 1549, 1460, 1379, 1366, 1357, 1331, 1317, 1254, 1174, 1166, 1069, 1036, 903, 826.

Ejemplo de Referencia 37

Síntesis de 2-cloro-6-etilimidazo[1,2-b]piridazina



20 El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 3, excepto que se utilizó una solución de cloruro de etilmagnesio en tetrahidrofurano en lugar

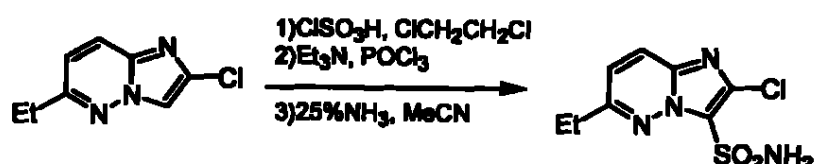
de una solución de cloruro de propilmagnesio en tetrahidrofurano, El rendimiento fue del 66.2%.

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.35 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.85 (2H, q, J= 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.75 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.80 (1H, s).

5 IR (Nujol, cm⁻¹): 3121, 3058, 1544, 1471, 1318, 1280, 1262, 1189, 1142, 1121, 1059, 983, 953, 822.

Ejemplo de Referencia 38

Síntesis de 2-cloro-6-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



10

El compuesto del título se obtuvo como cristales marrón pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 4, excepto que se utilizó 2-cloro-6-etilimidazo[1,2-b]piridazina, en lugar de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina. El rendimiento fue del 74.1%.

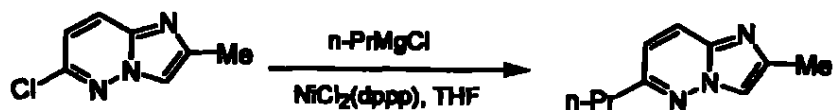
15 p.f. 204-205°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.31 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.95 (2H, q, J= 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.82 (2H, brs), 8.19 (1H, d, J= 9.4 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3317, 3211, 1365, 1356, 1325, 1172, 829, 668.

20 Ejemplo de Referencia 39

Síntesis de 2-metil-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina



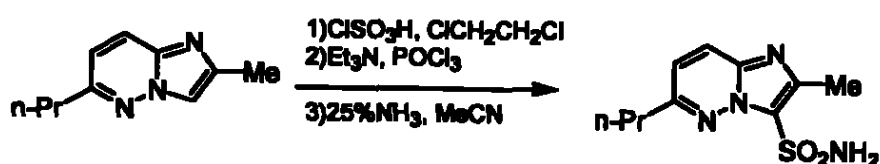
El compuesto del título se obtuvo como un aceite rojizo pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 1, excepto que se utilizó una solución de cloruro de n-propilmagnesio en éter, en lugar de la solución de bromuro de etilmagnesio en éter y como solvente, se utilizó solvente tetrahidrofurano en lugar de la mezcla de solventes de éter y tetrahidrofurano. El rendimiento fue del 19.1%.

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.00 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.48 (3H, d, J= 0.7 Hz), 2.77 (2H, t, J= 7.5 Hz), 6.85 (1H, d, J= 9.2 Hz), 7.66 (1H, d, J= 0.7 Hz), 7.72 (1H, d, J= 9.2 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 2981, 1541, 1464, 1326, 1296, 1153, 1124, 989, 816, 726.

Ejemplo de Referencia 40

Síntesis de 2-metil-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales marrón pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 4, excepto que se utilizó 2-metil-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina, en lugar de 2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazina. El rendimiento fue de 14.6%.

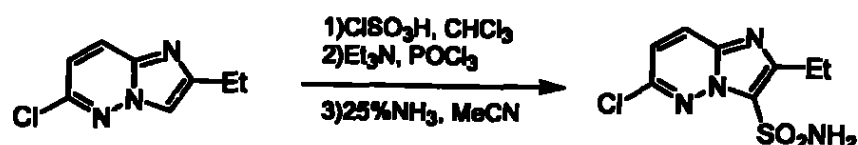
p.f. 178-179°C (desc.)

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.96 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.8-2.9 (2H, m), 7.39 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.46 (2H, brs), 8.08 (1H, d, J= 9.3 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3384, 3327, 1543, 1508, 1420, 1348, 1327, 1309, 1162, 827.

Ejemplo de Referencia 41

Síntesis de 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales blancos mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 6, excepto que se utilizó 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazina, en lugar de 2-cloro-6-n-butimidazo[1,2-b]piridazina. El rendimiento fue de 11.5%.

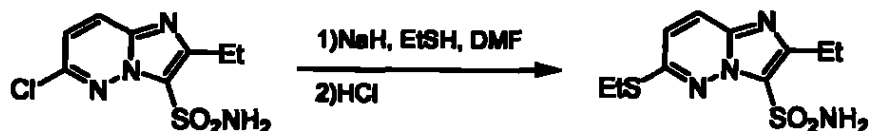
p.f. 201-203°C (desc.)

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.27 (3H, t, J= 7.5 Hz), 3.01 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.59 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.74 (2H, s), 8.30 (1H, d, J= 9.5 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3347, 1520, 1503, 1462, 1448, 1346, 1298, 1171, 1134, 1076, 819, 737.

Ejemplo de Referencia 42

Síntesis de 2-etil-6-etiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se suspendió hidruro de sodio 60% (0.19 g, 4.75 mmol) en DMF (5.0 ml) y se agregó ahí etanotiol (0.29 g, 4.6 mmol) con agitación. Después que terminó la producción de hidrógeno, se adicionó 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (0.30 g, 1.15 mmol) y se agitó a 50°C por 3 horas. Luego de completa la reacción, la solución de reacción se vertió en agua (50.0 ml) y se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico diluido y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se lavaron con éter, para proporcionar el

compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 0.19 g (57.3%).

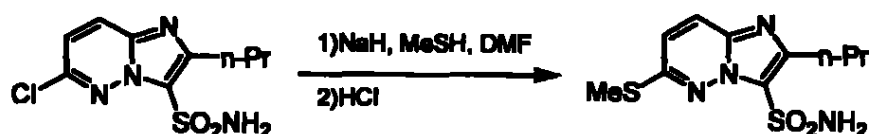
p.f. 164-165°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.26 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J= 7.3 Hz), 2.98 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.31 (2H, q, J= 7.3 Hz), 7.31 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.39 (2H, s), 8.01 (1H, d, J= 9.5 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3384, 1353, 1336, 1301, 1163.

Ejemplo de Referencia 43

10 Síntesis de 6-metiltio-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 42, excepto que se utilizó 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida y se utilizó metanotiol en lugar de etanotiol. El rendimiento fue del 73.3%.

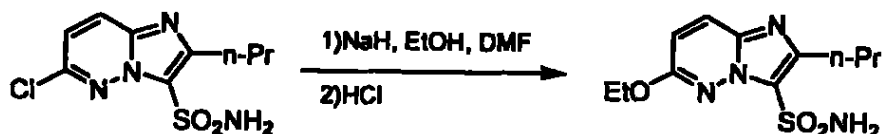
p.f. 185-187°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.93 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.94 (2H, t, J= 7.4 Hz), 7.36 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.39 (2H, brs), 8.01 (1H, d, J= 9.5 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3378, 1536, 1446, 1307, 1171, 823, 616.

Ejemplo de Referencia 44

Síntesis de 6-etoxi-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 42, excepto que se utilizó 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida y se usó etanol en lugar de etanotiol. El rendimiento fue del 77.7%.

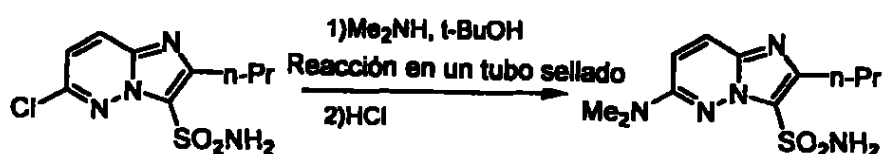
p.f. 170-176°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.93 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.39 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 2.91 (2H, t, J= 7.4 Hz), 4.48 (2H, q, J= 7.0 Hz), 7.06 (1H, d, J= 9.7 Hz), 7.40 (2H, brs), 8.06 (1H, d, J= 9.7 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3351, 1551, 1504, 1346, 1166, 823, 629.

Ejemplo de Referencia 45

Síntesis de 6-dimetilamino-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



15

Se calentó una mezcla de 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (0.50 g, 1.81 mmol), dimetilamina acuosa al 50% (1.0 ml) y t-butanol (5.0 ml) a 100°C por 8 horas con agitación en un tubo de reacción sellado. La solución de reacción se dejó y enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (50.0 ml) y se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico diluido a fin de precipitar los cristales, los cuales luego se filtraron y lavaron con agua, para

20

proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 0.38 g (74.0%).

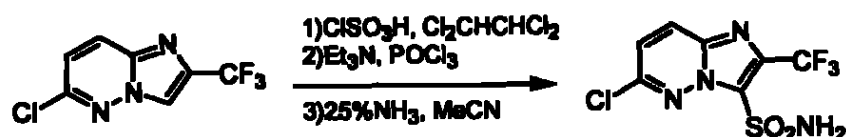
p.f. 215-217°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.92 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 2.87 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.00 (6H, s), 7.13 (2H, brs), 7.20 (1H, d, J= 10.0 Hz), 7.86 (1H, d, J= 10.0 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3340, 1565, 1501, 1345, 1318, 1163, 810, 623.

Ejemplo de Referencia 46

10 Síntesis de 6-cloro-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se disolvió 6-cloro-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazina (6.00 g, 27.1 mmol) en 1,1,2,2-tetracloroetano (60.0 ml) y se adicionó ácido clorosulfónico (97%, 2.80 ml, 40.7 mmol) a la solución con agitación a temperatura ambiente.

15 La mezcla se calentó por 8 horas bajo reflujo y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó ahí gota a gota trietilamina (4.39 g, 43.4 mmol) y oxiclورو de fósforo (7.47 g, 48.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C por 3 horas con agitación y luego se enfrió hasta 50°C y se agregó ahí agua (150 ml). Después, la solución de reacción se particionó y la

20 fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. Los residuos se disolvieron en acetonitrilo (100 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante el cual, se adicionó amoníaco en agua (14 M, 9.00 ml, 126 mmol). La

solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se vertió en hielo-agua (400 ml) y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico conc. a fin de precipitar cristales, los cuales se filtraron luego y se lavaron con agua. Los cristales se secaron y entonces se purificaron mediante cromatografía con sílica gel (acetato de etilo: cloroformo = 1: 9 → 1: 4 → 1:2), para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros. El rendimiento fue de 3.80 g (46.6%).

p.f. 223.0-223.5°C

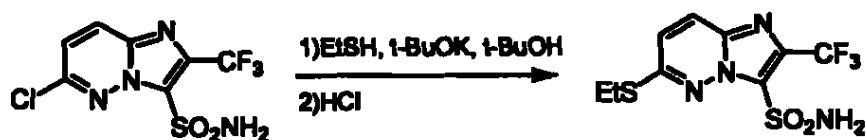
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 7.77 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.20 (2H, brs), 8.52 (1H, d, J= 9.6 Hz).

NMR ¹⁹F (DMSO-d₆, δ): -58.48

IR (Nujol, cm⁻¹): 3177, 3104, 3089, 3069, 1568, 1530, 1452, 1385, 1371, 1361, 1307, 1243, 1173, 1157, 1133, 1119, 1041, 928, 840.

15 Ejemplo de Referencia 47

Síntesis de 6-etiltio-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se suspendió 6-cloro-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (1.00 g, 3.33 mmol) en t-butil alcohol (20.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente, durante lo cual se agregó ahí, t-butoxido de potasio (80%, 1.40 g, 9.98 mmol) y etanotiol (0.54 ml, 7.29 mmol). Luego de calentar la mezcla por 4 horas bajo reflujo, la solución de reacción se dejó y enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua (200 ml) y se ajustó a pH 3. Los cristales precipitados se filtraron y lavaron con agua para proporcionar el

compuesto del título como cristales incoloros. El rendimiento fue de 0.54 g (50.0%).

p.f. 208-210°C.

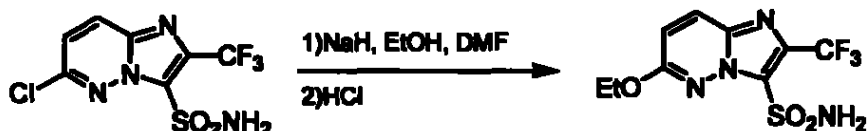
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.38 (3H, t, J= 7.3 Hz), 3.35 (2H, q, J= 7.3 Hz), 7.48 (1H, d, J= 9.6 Hz), 7.83 (2H, brs), 8.18 (1H, d, J= 9.6 Hz).

NMR ¹⁹F (DMSO-d₆, δ): -58.22

IR (Nujol, cm⁻¹): 3368, 3198, 3100, 3061, 1598, 1540, 1532, 1455, 1375, 1360, 1320, 1210, 1182, 1162, 1130, 1112, 1038, 973, 916, 820.

10 Ejemplo de Referencia 48

Síntesis de 6-etoxi-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 42, excepto que se utilizó 6-cloro-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida y se utilizó etanol en lugar de etanotiol. El rendimiento fue de 83.1%.

p.f. 191-192°C

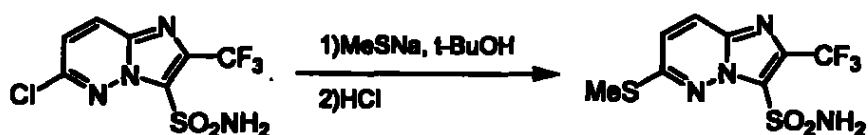
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.41 (3H, t, J= 7.0 Hz), 4.55 (2H, q, J= 7.0 Hz), 7.25 (1H, d, J= 9.8 Hz), 7.88 (2H, brs), 8.26 (1H, d, J= 9.8 Hz).

NMR ¹⁹F (DMSO-d₆, δ): -58.17

IR (Nujol, cm⁻¹): 3370, 3266, 1618, 1558, 1522, 1493, 1473, 1388, 1371, 1324, 1315, 1296, 1234, 1203, 1180, 1165, 1147, 1122, 1041, 1024, 1003, 906, 828, 732.

Ejemplo de Referencia 49

Síntesis de 6-metiltio-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il sulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros, mediante la
 5 misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 47, excepto que se utilizó
 una solución acuosa de la sal sódica de metanotiol, en lugar de la combinación
 de t-butoxido de potasio y etanotiol. El rendimiento fue del 87.5%.

p.f. 272-273°C

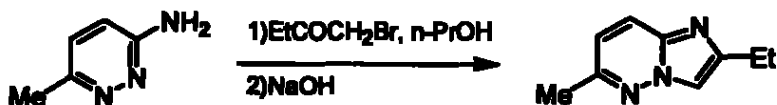
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 2.71 (3H, s), 7.53 (1H, d, J= 9.6 Hz), 7.48 (2H, brs), 8.18
 10 (1H, d, J= 9.6 Hz).

NMR ¹⁹F (DMSO-d₆, δ): -58.25

IR (Nujol, cm⁻¹): 3356, 3260, 3095, 3029, 1557, 1538, 1523, 1449, 1372, 1360,
 1307, 1206, 1182, 1168, 1144, 1115, 1037, 929, 823.

15 Ejemplo de Referencia 50

Síntesis de 2-etil-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



Se calentó: 3-amino-6-metilpiridazina (4.00 g, 27.5 mmol) y 1-bromo-2-
 butanona (90%, 7.38 g, 44.0 mmol) en 1-propanol (40.0 ml) por 13 horas bajo
 20 reflujo. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se
 concentró bajo presión reducida y entonces los residuos se disolvieron en
 acetona (50.0 ml) y se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio al

20%. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y luego los residuos se disolvieron en cloroformo, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (isopropanol: hexano = 1: 2), para proporcionar el
5 compuesto del título como cristales grises. El rendimiento fue de 2.33 g (39.4%).

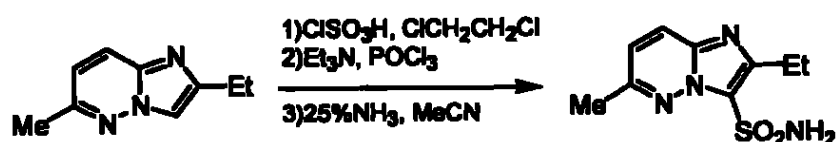
p.f. 53-55°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 1.35 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.53 (3H, s), 2.84 (2H, q, J= 7.5 Hz), 6.84 (1H, d, J= 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d, J= 9.2 Hz).

10

Ejemplo de Referencia 51

Síntesis de 2-etil-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il sulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales marrón pálido, mediante
15 la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 2, excepto que se utilizó 2-etil-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina, en lugar de 6-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina. El rendimiento fue del 44.0%.

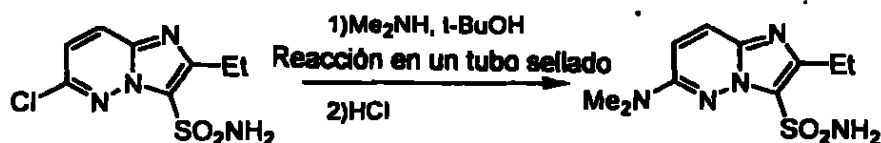
p.f. 198-199°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.25 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.62 (3H, s), 2.99 (2H, q, J= 7.5
20 Hz), 7.34 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.49 (2H, brs), 8.08 (1H, d, J= 9.3 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3312, 3195, 3061, 1578, 1546, 1489, 1397, 1383, 1363, 1342, 1306, 1202, 1169, 1133, 1083, 1036, 990, 906, 853, 818.

Ejemplo de Referencia 52

Síntesis de 2-etil-6-dimetilaminoimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 45, excepto que se utilizó 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida. El rendimiento fue del 87.4%.

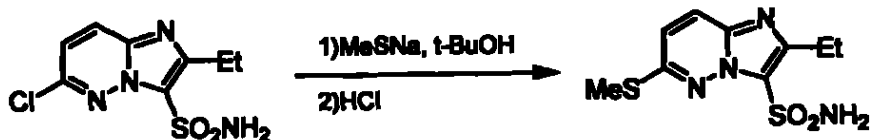
p.f. 211-213°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.22 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.91 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.10 (6H, s), 7.14 (2H, brs), 7.19 (1H, d, J= 10.0 Hz), 7.85 (1H, d, J= 10.0 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3318, 2695, 1629, 1604, 1556, 1504, 1462, 1429, 1406, 1375, 1363, 1349, 1334, 1323, 1312, 1276, 1221, 1183, 1163, 1148, 1100, 1061, 1049, 970.

Ejemplo de Referencia 53

Síntesis de 2-etil-6-metiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 47, excepto que se utilizó 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida y se utilizó una solución

acuosa de la sal sódica de metanotiol en lugar de la combinación de t-butoxido de potasio y etanotiol. El rendimiento fue del 78.3%.

p.f. 196-197°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.26 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.67 (3H, s), 2.98 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.36 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.40 (2H, brs), 8.00 (1H, d, J= 9.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 54

Síntesis de 2-etil-6-metilsulfonilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



Se disolvió 2-etil-6-metiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (1.10 g, 4.04 mmol) en DMF (10.0 ml) y se agitó bajo enfriamiento en hielo, durante lo cual, se agregó ahí ácido m-cloro-perbenzóico (Abreviado a mCPBA) (70%, 2.48 g, 10.1 mmol). La mezcla se agitó bajo enfriamiento en hielo por 1 hora y a temperatura ambiente por 3 horas, entonces, la solución de reacción se vertió en agua (50.0 ml) y se adicionó ahí amoníaco en agua al 25% (1.0 ml). Después de agitar la solución de reacción por 5 minutos, los cristales precipitados se filtraron y lavaron con agua, para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros. El rendimiento fue de 1.04 g (84.5%).

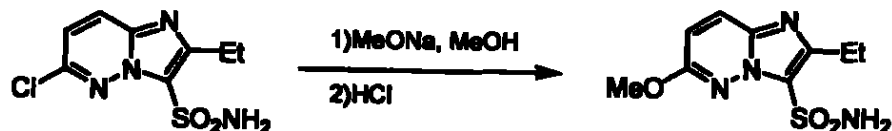
p.f. 225-226°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.29 (3H, t, J= 7.5 Hz), 3.09 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.63 (3H, s), 7.89 (2H, brs), 7.94 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.53 (1H, d, J= 9.5 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3615, 3352, 3015, 1608, 1547, 1523, 1505, 1455, 1411, 1396, 1369, 1339, 1313, 1266, 1210, 1171, 1158, 1130, 1117, 1082, 1000, 969, 919, 826.

Ejemplo de Referencia 55

Síntesis de 2-etil-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



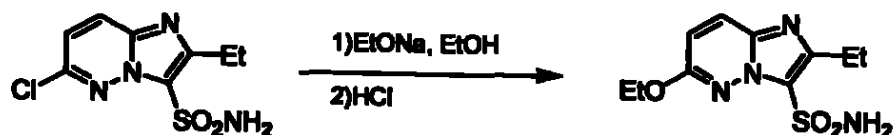
Se suspendió 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (1.50 g, 5.75 mmol) en metanol (30.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente, durante lo cual se adicionó ahí metóxido de sodio (28%, 3.34 g, 17.3 mmol). La mezcla se calentó por 5 horas bajo reflujo y entonces, la solución de reacción se vertió en hielo-agua (200 ml) y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico conc. Los cristales precipitados se filtraron y lavaron con agua, para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros. El rendimiento fue de 1.02 g (69.3%).

p.f. 213-214°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.24 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.96 (2H, q, J= 7.5 Hz), 4.05 (3H, s), 7.08 (1H, d, J= 9.6 Hz), 7.42 (2H, brs), 8.06 (1H, d, J= 9.6 Hz).

Ejemplo de Referencia 56

Síntesis de 2-etil-6-etoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales naranja pálido, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 55, excepto que se utilizó una combinación de etóxido de sodio y etanol, en lugar de la combinación de metóxido de sodio y metanol. El rendimiento fue del 68.0%.

p.f. 200-202°C

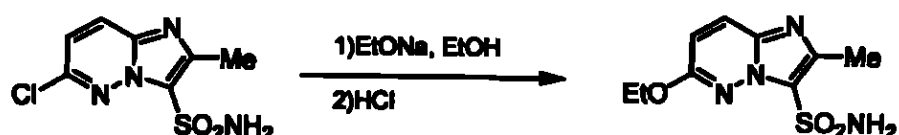
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.25 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.39 (3H, t, J= 7.1 Hz), 2.96 (2H, q, J= 7.5 Hz), 4.49 (2H, q, 7.1 Hz), 7.05 (1H, d, J= 9.7 Hz), 7.40 (2H, brs), 8.06 (1H, d, J= 9.7 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3320, 1340, 1280, 1210, 1165, 825.

5

Ejemplo de Referencia 57

Síntesis de 6-etoxi-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales blancos, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 55, excepto que se utilizó 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida y se utilizó una combinación de etóxido de sodio y etanol, en lugar de la combinación de metóxido de sodio y metanol. El rendimiento fue del 92.0%.

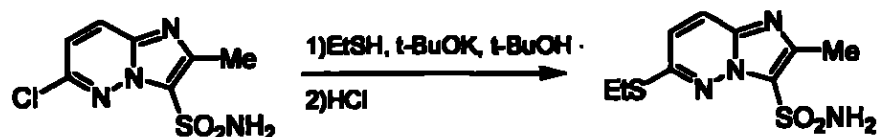
15 p.f. 225-226°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.39 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.55 (3H, s), 4.50 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.03 (1H, d, J= 9.6 Hz), 7.38 (2H, brs), 8.02 (1H, d, J= 9.6 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3355, 1349, 1293, 1222, 1172, 826.

20 Ejemplo de Referencia 58

Síntesis de 6-etiltio-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales marrón pálido, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 47, excepto que se utilizó 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida. El rendimiento fue del 5 62.0%.

p.f. 217-219°C

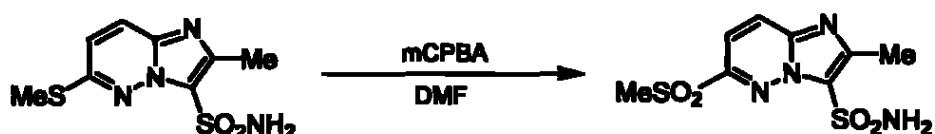
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.36 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.56 (3H, s), 3.30 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.29 (1H, d, J= 9.3 Hz), 7.38 (2H, brs), 7.97 (1H, d, J= 9.3 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3380, 1343, 1303, 1169, 1141, 1068, 816.

10

Ejemplo de Referencia 59

Síntesis de 2-metil-6-metilsulfonilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 54, excepto que se utilizó 2-metil-6-metiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 2-etil-6-metiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida. El rendimiento fue del 15 84.0%.

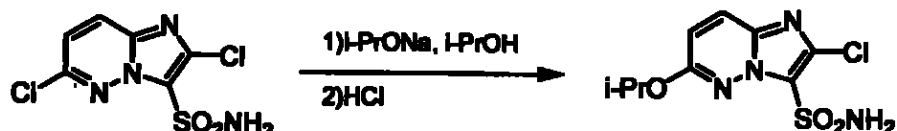
p.f. 245-246°C

20 NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 2.69 (3H, s), 3.63 (3H, s), 7.88 (2H, brs), 7.88 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.50 (1H, d, J= 9.6 Hz).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3380, 1348, 1323, 1174, 1122, 778, 723.

Ejemplo de Referencia 60

Síntesis de 2-cloro-6-isopropoximidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



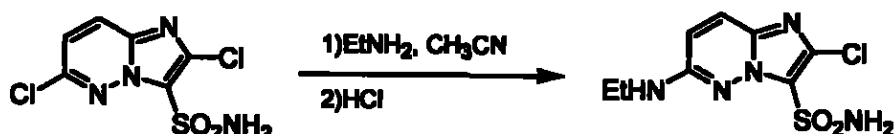
El compuesto del título se obtuvo como cristales blancos, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 55, excepto que se utilizó 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-etilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida y se utilizó una combinación de isopropóxido de sodio e isopropanol, en lugar de la combinación de metóxido de sodio y metanol. El rendimiento fue del 82.6%.

10 p.f. 213-214°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.40 (6H, d, J= 6.0 Hz), 5.48 (1H, sept, J= 6.0 Hz), 7.10 (1H, d, J= 9.6 Hz), 7.74 (2H, s), 8.09 (1H, d, J= 9.6 Hz).

Ejemplo de Referencia 61

15 Síntesis de 2-cloro-6-etilaminoimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



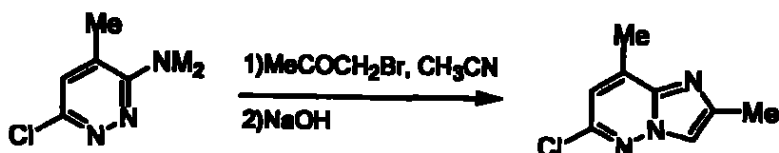
Se agitaró: 2,6-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonilamida (2.00 g, 7.50 mmol) y etilamina (50%, 10.0 ml) en acetonitrilo (100 ml) a 70°C por 8 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en hielo-agua (50.0 ml) y se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico conc. Los cristales precipitados se filtraron y lavaron con agua para proporcionar el compuesto del título como cristales amarillo pálido. El rendimiento fue de 1.10 g (53.3%).

p.f. 218-220°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 1.22 (3H, t), 3.23-3.67 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.27 (2H, brs), 7.67 (1H, d).

5 Ejemplo de Referencia 62

Síntesis de 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina



Se calentó: 3-amino-6-cloro-4-metilpiridazina (5.50 g, 38.3 mmol) y bromoacetona (6.90 g, 40.0 mmol) en acetonitrilo (50.0 ml) por 8 horas bajo
 10 reflujo. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se adicionó agua (100 ml) a los residuos los cuales, se ajustaron entonces a pH 9 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. Los residuos se purificaron mediante
 15 cromatografía en columna con sílica gel (acetato de etilo : cloroformo = 1: 2), para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. El rendimiento fue de 3.80 g (54.6%).

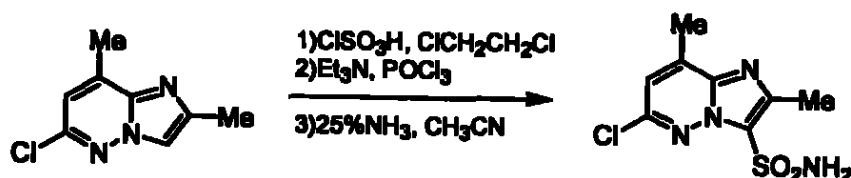
p.f. 109-110°C

NMR¹H (CDCl₃, δ): 2.49-2.50 (3H, m), 2.63-2.64 (3H, m), 6.83-6.85 (1H, m),
 20 7.66 (1H, s).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3129, 1592, 1532, 1289, 1113, 1092, 985, 928, 843, 772.

Ejemplo de Referencia 63

Síntesis de 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales blancos, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 2, excepto que se utilizó 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina, en lugar de 6-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina. El rendimiento fue del 51.1%.

p.f. 247-248°C

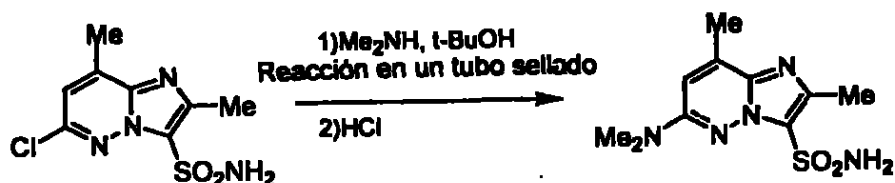
NMR^1H (DMSO-d_6 , δ): 2.59 (6H, s), 7.5-7.6 (1H, m), 7.71 (2H, brs).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3324, 3160, 3063, 1557, 1509, 1459, 1377, 1340, 1295, 1170, 1134, 1087, 933, 910, 863, 724, 613.

10

Ejemplo de Referencia 64

Síntesis de 2,8-dimetil-6-dimetilaminoimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 45, excepto que se utilizó 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida. El rendimiento fue del 85.9%.

p.f. 248-249°C

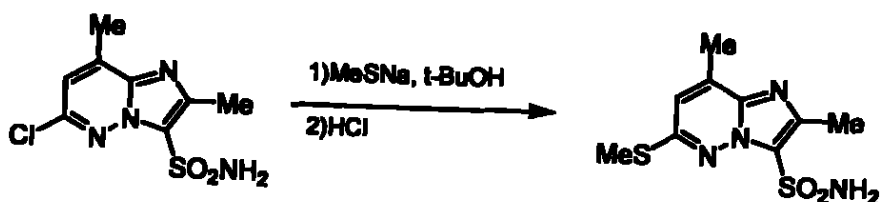
NMR^1H (DMSO-d_6 , δ): 2.4-2.5 (6H, m), 3.08 (6H, s), 7.08 (1H, s), 7.12 (2H, brs).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3349, 1611, 1525, 1352, 1320, 1184, 1166, 1135, 901, 763, 619.

20

Ejemplo de Referencia 65

Síntesis de 2,8-dimetil-6-metiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido, mediante la misma reacción como en el Ejemplo de Referencia 47, excepto que se utilizó 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida, en lugar de 6-cloro-2-trifluorometilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida y se utilizó una solución acuosa de sal sódica de metanotiol, en lugar de la combinación de etanotiol y t-butoxido de potasio. El rendimiento fue del 62.2%.

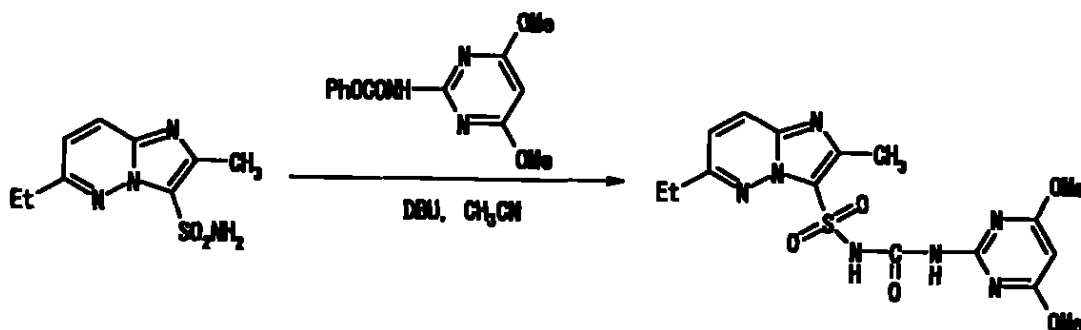
p.f. 233-234°C

NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.24-7.25 (1H, m), 7.38 (2H, brs).

IR (Nujol, cm⁻¹): 3373, 1346, 1292, 1179, 1138, 1127, 858, 730, 611.

Ejemplo de Síntesis 1

Síntesis de 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-(6-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)úrea (compuesto No. 13)

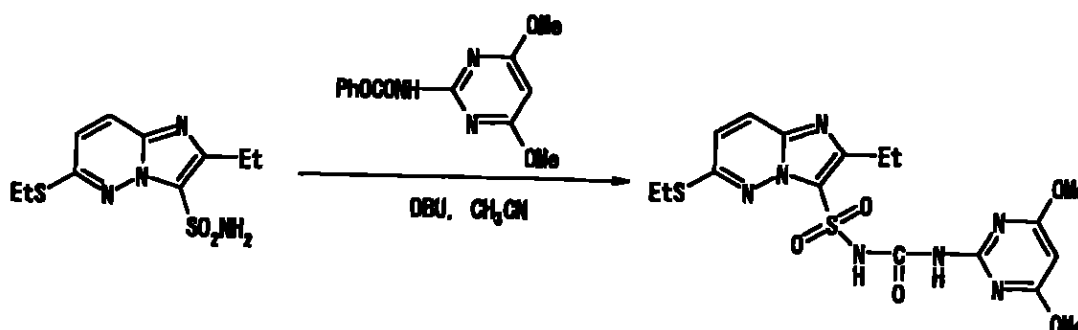


Como se muestra en el esquema de reacción anterior, se suspendió 6-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (0.60 g, 2.50 mmol) y fenil N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamato (0.76 g, 2.76 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó bajo enfriamiento en hielo, durante lo cual se adicionó ahí DBU (0.46 g, 3.02 mmol). La temperatura de la solución de reacción se incrementó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 4 horas. La solución de reacción se vertió en hielo-agua (150 ml) y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico conc. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos y los cristales precipitados se lavaron con agua, acetonitrilo y dietiléter, en este orden, y se recolectaron por filtración. Los cristales se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros. El rendimiento fue de 0.55 g (52%) y el punto de fusión fue de 172 a 174°C.

NMR¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.02 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.64 (3H, s), 2.69 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.97 (6H, s), 6.03 (1H, s), 7.44 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.15 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.56 (1H, s), 13.21 (1H, brs).

Ejemplo de Síntesis 2

Síntesis de 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-(2-etil-6-etiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)úrea (compuesto No. 7)

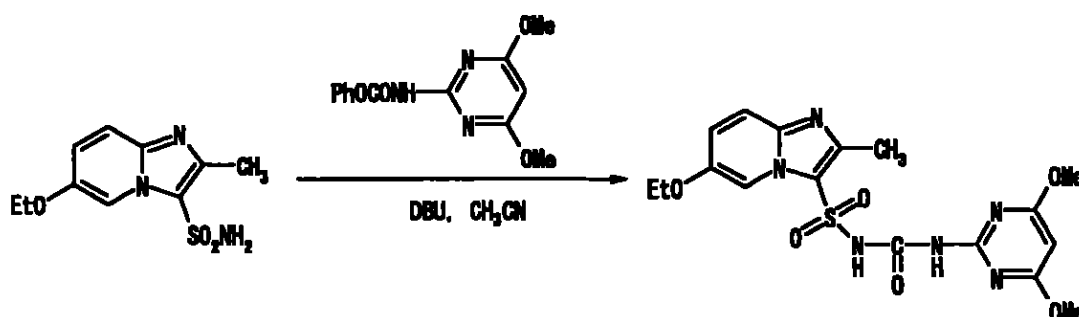


Como se muestra en el esquema de reacción anterior, se suspendió 2-etil-6-etiltioimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (0.19 g, 0.66 mmol) y fenil N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamato (0.20 g, 0.73 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente, durante lo cual se adicionó ahí DBU (0.11 g, 0.73 mmol). Luego de agitar la mezcla a temperatura ambiente por 2 horas, la solución de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con agua y éter en ese orden. Los cristales se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros. El rendimiento fue de 0.18 g (58%) y el punto de fusión fue de 160 a 165°C (desc.).

NMR¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.21 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.31 (3H, t, J= 7.5 Hz), 3.0-3.2 (4H, m), 3.93 (6H, s), 6.06 (1H, s), 7.42 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.09 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.59 (1H, brs), 12.9 (1H,s).

Ejemplo de Síntesis 3

Síntesis de 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-(6-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilsulfonil)úrea (compuesto No. 32).



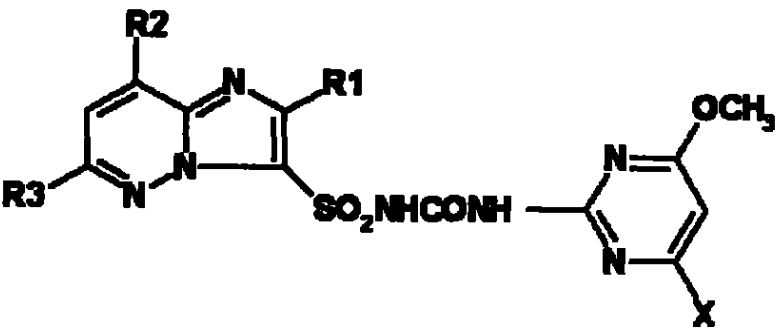
Como se muestra en el esquema de reacción anterior, se suspendieron 6-etoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonamida (0.04 g, 0.156 mmol) y fenil N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamato (0.048 g, 0.172 mmol) en acetonitrilo (1

ml) y se agitó a temperatura ambiente, durante lo cual se adicionó ahí DBU (0.026 g, 0.172 mmol). Luego de agitar la mezcla a temperatura ambiente por 2 horas, la solución de reacción se vertió en agua (20 ml) y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con agua y éter en ese orden. Los cristales se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales marrón pálido. El rendimiento fue de 0.06 g (87%) y el punto de fusión fue de 159 a 164°C (desc.).

NMR¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1.38 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.56 (3H, s), 3.92 (6H, s), 4.05 (2H, q, J= 6.9 Hz), 6.00 (1H, s), 7.3-7.5 (1H, m), 7.65 (1H, d, J= 9.7 Hz), 8.3-8.4 (1H, m), 10.54 (1H, brs), 12.7-13.0 (1H, brs).

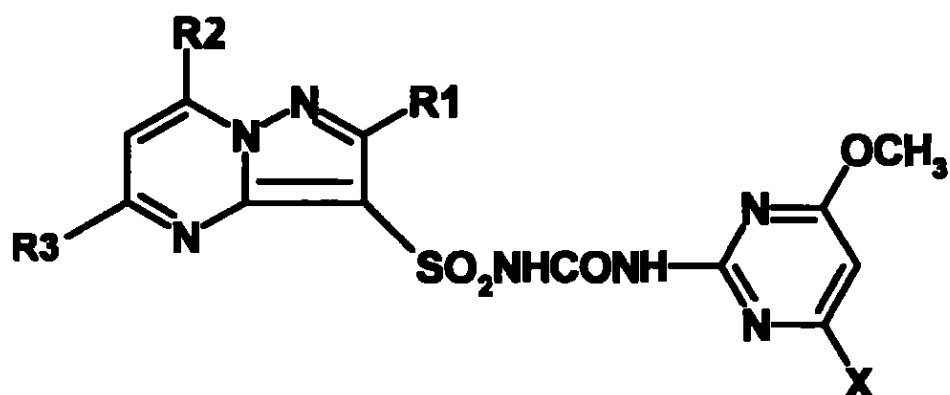
Los compuestos que se muestran en las Tablas 1 a 4, más abajo y el Compuesto No. 35, se sintetizaron de la misma forma como de describió anteriormente. También se sintetizaron los Compuestos Comparativos 1 y 2 como Compuestos de control utilizados en los Ejemplos de Prueba mostrados más adelante. En las tablas, también se muestran los Compuestos Nos. 13, 7 y 32 descritos anteriormente.

Tabla 1



Compuesto No.	R1	R2	R3	X	p.f. (°C)
1	C ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	182-184
2	C ₂ H ₅	H	Cl	OCH ₃	174-175
3	Cl	H	NHC ₂ H ₅	OCH ₃	169-171
4	C ₂ H ₅	H	N (CH ₃) ₂	OCH ₃	174-176
5	C ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	180-181
6	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	OCH ₃	118-123 (desc.)
7	C ₂ H ₅	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	160-165 (desc.)
8	C ₂ H ₅	H	SCH ₃	OCH ₃	146-148
9	C ₂ H ₅	H	SO ₂ CH ₃	OCH ₃	206-208
10	CF ₃	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	169-171
11	CF ₃	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	179-180
12	CF ₃	H	SCH ₃	OCH ₃	266-267
13	CH ₃	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	172-174
14	CH ₃	H	N (CH ₃) ₂	OCH ₃	183-185 (desc.)
15	CH ₃	CH ₃	N (CH ₃) ₂	OCH ₃	266-268 (desc.)
16	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	168-170 (desc.)
17	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	241
18	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	163-165
19	CH ₃	H	SCH ₃	OCH ₃	178-180 (desc.)
20	CH ₃	CH ₃	SCH ₃	OCH ₃	191-193 (desc.)
21	CH ₃	H	SO ₂ CH ₃	OCH ₃	246-248 (desc.)
22	Cl	H	N (CH ₃) ₂	OCH ₃	193-195
23	Cl	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	168-169
24	Cl	H	OC ₃ H ₇ (i)	OCH ₃	178-180
25	Cl	H	SC ₂ H ₅	OCH ₃	180-182
26	Cl	H	SCH ₃	OCH ₃	163-165
27	Cl	H	SCH ₃	CH ₃	172-174
28	n-C ₃ H ₇	H	Cl	OCH ₃	183-188 (desc.)
29	n-C ₃ H ₇	H	N (CH ₃) ₂	OCH ₃	203-206 (desc.)
30	n-C ₃ H ₇	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	177-178 (desc.)
31	n-C ₃ H ₇	H	SCH ₃	OCH ₃	176-178 (desc.)
1 de Comparación	CH ₃	H	H	OCH ₃	173-175 (desc.)
2 de Comparación	Cl	H	H	OCH ₃	189-190

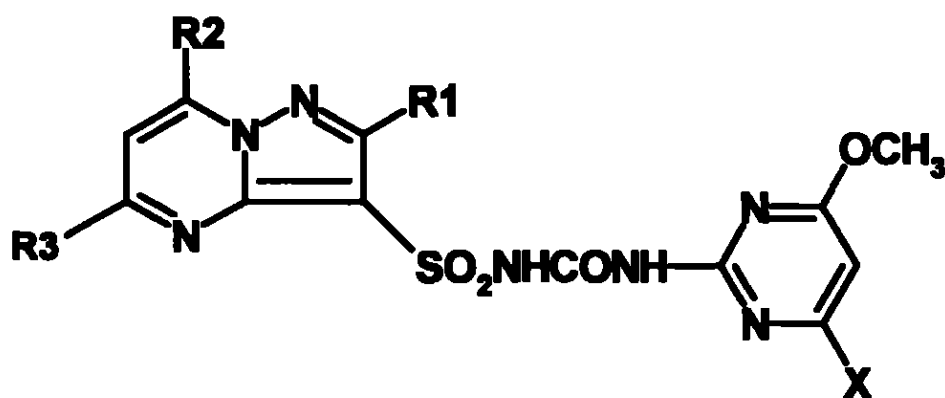
Tabla 2



Compuesto No.	R1	R2	X	Punto de fusión (°C)
32	CH ₃	OC ₂ H ₅	OCH ₃	159-164 (desc.)

5

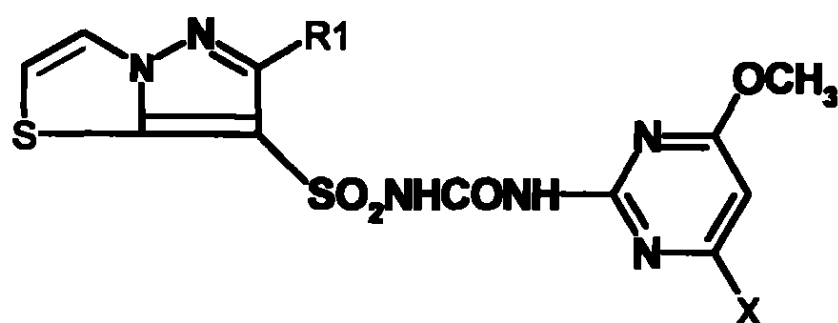
Tabla 3



Compuesto No.	R1	R2	R3	X	Punto de fusión (°C)
33	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	211-213
34	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-185

10

Tabla 4



Compuesto No.	R1	X	Punto de fusión (°C)
35	SO ₂ CH ₃	OCH ₃	190-201

Datos de NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

5 Compuesto No. 1:

1.32 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.37 (3H, s), 3.06 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.99 (6H, s), 6.02 (1H, s), 7.38 (1H, d, J= 9.3 Hz), 8.14 (1H, d, J= 9.3 Hz), 10.55 (1H, s), 13.26 (1H, brs).

10 Compuesto No. 2:

1.33 (3H, t, J= 7.5 Hz), 3.09 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.99 (6H, s), 6.00 (1H, s), 7.63 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.35 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.58 (1H, brs), 13.37 (1H, brs).

Compuesto No. 3:

15 1.00 (3H, t), 2.80-3.23 (2H, m), 3.96 (6H, s), 5.98 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.80 (1H, d), 10.60 (1H, brs), 13.02 (1H, brs).

Compuesto No. 4:

1.28 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.94 (6H, s), 2.98 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.92 (6H, s), 6.01 (1H, s), 7.22 (1H, d, J= 10.0 Hz), 7.90 (1H, d, J= 10.0 Hz), 10.53 (1H, s), 12.85 (1H, brs).

5 Compuesto No. 5:

1.24 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J= 7.5 Hz), 3.03 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.94 (6H, s), 4.17 (2H, q, J= 7.0 Hz), 6.04 (1H, s), 7.11 (1H, d, J= 9.7 Hz), 8.12 (1H, d, J= 9.7 Hz), 10.57 (1H, brs), 13.00 (1H, brs).

10 Compuesto No. 6:

1.30 (3H, t, J= 7.5 Hz), 3.03 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.80 (3H, s), 3.92 (6H, s), 6.02 (1H, s), 7.15 (1H, d, J= 9.7 Hz), 8.10 (1H, d, J= 9.7 Hz), 10.56 (1H, s), 13.01 (1H, brs).

15 Compuesto No. 7: ver Ejemplo de Síntesis 2.

Compuesto No. 8:

1.31 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.47 (3H, s), 3.06 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.93 (6H, s), 6.04 (1H, s), 7.45 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.09 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.57 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

Compuesto No. 9:

1.36 (3H, t, J= 7.5 Hz), 3.18 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.26 (3H, s), 3.95 (6H, s), 5.99 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.58 (1H, d, J= 9.5 Hz), 10.56 (1H, s), 13.34 (1H, brs).

Compuesto No. 10

1.24 (3H, t, J= 7.0 Hz), 3.94 (6H, s), 4.20 (2H, q, J= 7.0 Hz), 6.06 (1H, s), 7.31 (1H, d, J= 9.8 Hz), 8.34 (1H, d, J= 9.8 Hz), 10.70 (1H, brs), 13.26 (1H, brs).

5 Compuesto No. 11:

1.24 (3H, t, J= 7.3 Hz), 3.08 (2H, q, J= 7.3 Hz), 3.94 (6H, s), 5.94 (1H, s), 7.58 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.28 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.69 (1H, brs), 13.21 (1H, brs).

Compuesto No. 12:

10 2.49 (3H, s), 3.93 (6H, s), 6.04 (1H, s), 7.63 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.29 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.69 (1H, brs), 13.23 (1H, brs).

Compuesto No. 13: Ver Ejemplo de Síntesis 1.**15 Compuesto 14:**

2.55 (3H, s), 2.94 (6H, s), 3.92 (6H, s), 6.00 (1H, s), 7.21 (1H, d, J= 9.9 Hz), 7.85 (1H, d, J= 9.9 Hz), 10.52 (1H, brs), 12.85 (1H, brs).

Compuesto No. 15:

20 2.46 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.92 (6H, s), 6.02 (1H, s), 7.10-7.11 (1H, m), 10.52 (1H, s), 12.83 (1H, s).

Compuesto No. 16:

1.26 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 3.96 (6H, s), 4.21 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.02 (1H, s), 7.11 (1H, d, J= 9.9 Hz), 8.10 (1H, d, J= 9.9 Hz), 10.54 (1H, brs), 13.00 (1H, brs).

25

Compuesto No. 17:

2.60 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (6H, s), 6.01 (1H, s), 7.14 (1H, d, J= 9.7 Hz), 8.10 (1H, d, J= 9.7 Hz), 10.56 (1H, brs), 13.01 (1H, brs).

5 Compuesto No. 18:

1.23 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 3.08 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.95 (6H, s), 5.99 (1H, s), 7.35 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.02 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.50 (1H, brs), 12.90 (1H, brs).

10 Compuesto No.19:**Compuesto No. 20:**

2.44 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.93 (6H, s), 6.03 (1H, s), 7.32 (1H, s), 10.56 (1H, s), 12.93 (1H, s).

15

Compuesto No. 21:

2.75 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.96 (6H, s), 5.98 (1H, s), 7.98 (1H, d, J= 9.0 Hz), 8.56 (1H, d, J= 9.0 Hz), 10.53 (1H, brs), 13.31 (1H, brs).

20 Compuesto No. 22:

2.97 (6H, s), 3.92 (6H, s), 5.96 (1H, s), 7.26 (1H, d, J= 10.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=10.0 Hz), 10.50 (1H, brs), 12.90 (1H, brs).

Compuesto No. 25:

25 1.24 (3H, t, J= 7.3 Hz), 3.07 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.94 (6H, s), 6.04 (1H, s), 7.52 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.12 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.67 (1H, brs), 13.10 (1H, brs).

Compuesto No. 26:

2.47 (3H, s), 3.93 (6H, s), 6.03 (1H, s), 7.57 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.65 (1H, brs), 13.12 (1H, brs).

5 Compuesto No. 27:

2.39 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.53 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.74 (1H, brs), 13.75 (1H, brs).

Compuesto No. 28:

10 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 3.04 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.99 (6H, s), 6.01 (1H, s), 7.63 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.35 (1H, d, J= 9.5 Hz), 10.58 (1H, s), 13.38 (1H, s).

Compuesto No. 29:

15 0.95 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.9-3.0 (8H, m), 3.92 (6H, s), 6.03 (1H, s), 7.23 (1H, d, J= 10.0 Hz), 7.90 (1H, d, J= 10.0 Hz), 10.54 (1H, s), 12.9 (1H, s).

Compuesto No. 30:

20 0.97 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.22 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.98 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.93 (6H, s), 4.15 (2H, q, J= 7.0 Hz), 6.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J= 9.7 Hz), 8.13 (1H, d, J= 9.7 Hz), 10.58 (1H, s), 13.0 (1H, s).

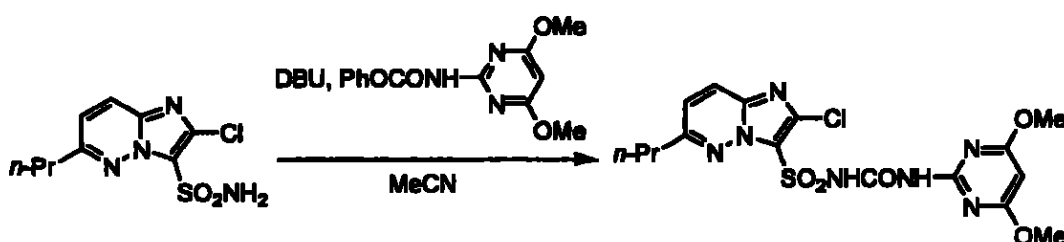
Compuesto No. 31:

0.97 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.00 (2H, t, J= 7.5 Hz), 3.93 (6H, s), 6.05 (1H, s), 7.45 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.09 (1H, d, J= 9.5 Hz), 10.58 (1H, s), 12.9-13.0 (1H, brs).

5 Compuesto No. 32: Ver Ejemplo de Síntesis 3.

Ejemplo de Síntesis 4

Síntesis de 1-(2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonil)-3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)úrea (Compuesto No. 38)



10

2-cloro-6-n-propilimidazo[1,2-b]piridazin-3-ilsulfonamida (0.49 g, 1.78 mmol), fenil N-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)carbamato (0.55 g, 2 mmol) y acetonitrilo (5 ml), se introdujeron en un matraz de tipo berenjena de 25 ml a temperatura ambiente, y se agregó DBU (0.31 g, 2 mmol) todo a la vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Luego de completa la reacción, la solución de reacción se vertió en agua (50 ml) y se ajustó aproximadamente a pH 2 con ácido clorhídrico diluido, de tal forma que se formaran los cristales. Los cristales se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua, acetona y éter en este orden, se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como cristales marrón pálido. El rendimiento fue de 0.71 g (89.5%).

15

20

p.f. 199-201°C (desc.)

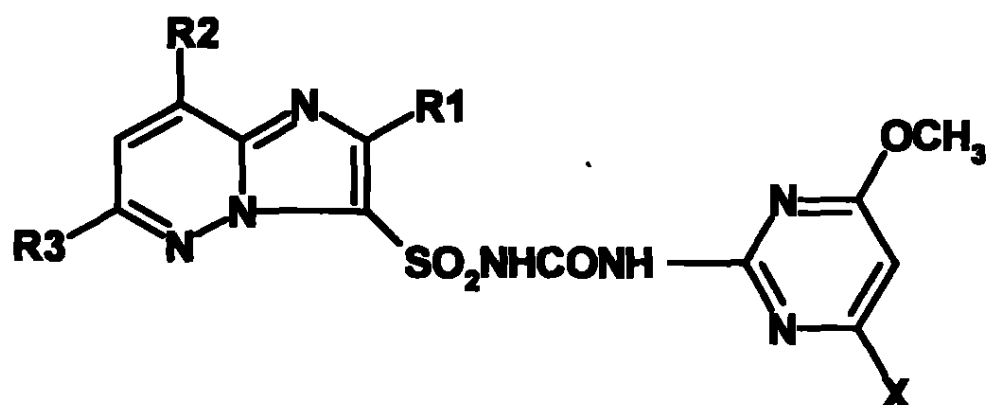
NMR¹H (DMSO-d₆, δ): 0.70 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.4-1.5 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.97 (6H, s), 6.08 (1H, s), 7.57 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.26 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.68 (1H, brs), 13.4-13.5 (1H, m).

IR (Pujol, cm⁻¹): 3643, 1720, 1703, 1607, 1573, 1453, 1359, 1324, 1290, 1199,
5 1162, 1016, 888, 840, 629, 589, 514.

Los compuestos Nos. 36, 37 y 39 a 52 mostrados en la Tabla 5 más abajo, se sintetizaron de la misma forma como se describió anteriormente. En la tabla, también se muestra el Compuesto No. 38 descrito anteriormente.

10

Tabla 5



15

Compuesto No.	R1	R2	R3	X	p.f. (°C)
36	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	180-184 (desc.)
37	Cl	H	C ₂ H ₅	OCH ₃	162-166
38	Cl	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	199-201 (desc.)
39	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	OCH ₃	164-165 (desc.)
40	Cl	H	i-C ₃ H ₇	OCH ₃	197-199
41	Cl	H	n-C ₄ H ₉	OCH ₃	164-167
42	Cl	H	i-C ₄ H ₉	OCH ₃	171-174
43	Cl	H	CH ₂ =CH	OCH ₃	140-144
44	Cl	H	c-C ₃ H ₅	OCH ₃	166-169
45	Cl	H	(E)-CH ₃ CH=CH	OCH ₃	170-174
46	F	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	177.3-178.5
47	CN	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	167.6-170.0
48	SC ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	169.9-170.4
49	SO ₂ C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	OCH ₃	228.4-230.8
50	Cl	H	(E)-Cl-CH=CH	OCH ₃	170.0-172.5
51	Cl	H	(Z)-Cl-CH=CH	OCH ₃	171.0-174.0
52	Cl	H	HC≡C	OCH ₃	>200 (desc.)

Datos de NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

Compuesto No. 36:

0.71 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.4-1.5 (2H, m), 2.6-2.7 (5H, m), 3.97 (6H, s), 6.05 (1H, s), 7.43 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.15 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.5-10.6 (1H, br), 13.2-13.3 (1H, br).

Compuesto No. 37:

1.02 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.70 (2H, q, J= 7.5 Hz), 3.96 (6H, s), 6.06 (1H, s), 7.58 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.26 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.66 (1H, brs), 13.39 (1H, brs).

Compuesto No. 38: Ver Ejemplo de Síntesis 4.

Compuesto No. 39:

1.09 (6H, d, J= 6.9 Hz), 2.64 (3H, s), 2.96 (1H, sept, J= 6.9 Hz), 3.95 (6H, s), 6.04 (1H, s), 7.51 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.17 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.56 (1H, brs), 13.1-13.2 (1H, brs).

5 Compuesto No. 40:

1.09 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.97 (1H, sept, J= 7.0 Hz), 3.95 (6H, s), 6.06 (1H, s), 7.65 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.28 (1H, d, J= 9.5 Hz), 10.66 (1H, brs), 13.31 (1H, brs).

10 Compuesto No. 41:

0.71 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.09 (2H, sext, J= 7.4 Hz), 1.39 (2H, tt, 7.7, 7.4 Hz), 2.66 (2H, t, J= 7.7 Hz), 3.97 (6H, s), 6.07 (1H, s), 7.58 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.26 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.68 (1H, brs), 13.42 (1H, brs).

15 Compuesto No. 42:

0.66 (6H, d, J= 6.6 Hz), 1.88 (1H, m), 2.53 (2H, d, J= 7.4 Hz), 3.97 (6H, s), 6.09 (1H, s), 7.56 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.26 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.68 (1H, brs), 13.42 (1H, brs).

20 Compuesto No. 43:

3.96 (6H, s), 5.77 (1H, d, J= 11.0 Hz), 6.05 (1H, s), 6.35 (1H, d, J= 17.7 Hz), 6.58 (1H, dd, J= 17.7, 11.0 Hz), 7.97 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.32 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.62 (1H, brs), 13.34 (1H, brs).

25 Compuesto No. 44:

0.75-0.90 (2H, m), 0.90-1.05 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 3.96 (6H, s), 6.06 (1H, s), 7.53 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.19 (1H, d, J= 9.5 Hz), 10.64 (1H, brs), 13.21 (1H, brs).

5 Compuesto No. 45:

1.83 (3H, dd, J= 6.8, 1.6 Hz), 3.97 (6H, s), 6.10 (1H, s), 6.20 (1H, dq, J= 16.0, 1.6 Hz), 6.83 (1H, dq, J= 16.0, 6.8 Hz), 7.84 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.25 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.63 (1H, brs), 13.36 (1H, brs).

10 Compuesto No. 46:

0.72 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.48 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.6 Hz), 3.97 (6H, s), 6.06 (1H, s), 7.60 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.27 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.66 (1H, s), 13.40 (1H, s).

15 Compuesto No. 47:

0.73 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.51 (2H, m), 2.71 (2H, t, J= 7.6 Hz), 3.97 (6H, s), 6.08 (1H, s), 7.66 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.40 (1H, d, J= 9.5 Hz), 10.75 (1H, brs), 13.4-13.8 (1H, br).

20 Compuesto No. 48:

0.68 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.37 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.43 (2H, m), 2.58 (2H, t, J= 7.7 Hz), 3.23 (2H, q, J= 7.3 Hz), 3.96 (6H, s), 6.06 (1H, s), 7.45 (1H, d, J= 9.3 Hz), 8.18 (1H, d, J= 9.3 Hz), 10.57 (1H, s), 13.24 (1H, s).

25 Compuesto No. 49:

0.72 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.45 (2H, m), 2.65 (2H, t, J= 7.9 Hz), 3.74 (2H, q, J= 7.3 Hz), 3.98 (6H, s), 6.11 (1H, s), 7.66 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.45 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.77 (1H, s), 13.60 (1H, s).

5 **Compuesto No. 50:**

3.96 (6H, s), 6.09 (1H s), 6.73 (1H, d, J= 13.7 Hz), 7.60 (1H, d, J= 13.7 Hz), 7.88 (1H, d, J= 9.6 Hz), 8.36 (1H, d, J= 9.6 Hz), 10.61 (1H, brs), 13.31 (1H, brs).

10 **Compuesto No. 51:**

3.94 (6H, s), 6.03 (1H s), 6.85 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.01 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.92 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.38 (1H, d, J= 9.5 Hz), 10.62 (1H, brs), 13.21 (1H, brs).

Compuesto No. 52:

15 3.99 (6H, s), 4.81 (1H s), 5.98 (1H, s), 7.71 (1H, d, J= 9.4 Hz), 8.37 (1H, d, J= 9.4 Hz), 10.64 (1H, brs), 13.52 (1H, brs).

Ejemplo de Preparación 1

Se mezcló y se batió: 10.6 partes del Compuesto No. 23 en la Tabla 1, 5
20 partes de etilenglicol, 0.1 parte de butil parabeno, 0.2 partes de emulsión de silicona (Antifoam E20, Kao Corporation), 0.5 partes de coloide, agua que contiene silicato de aluminio (Kunipia F, Kunimine Kogyo Co., Ltd.), 0.3 partes de celulosa carboximetil sódica (Cellolog 7A, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 1 parte de sulfato de polioxialquilen alil fenil éter (Neugen EA-177, Dai-ichi
25 Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 1 parte de polioxialquilen distiril fenil éter (New Cargen FS-7, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 0.5 partes de glicerín éster de

resina (Solpoal 7518, Toho Chemical Industry Co., Ltd) y 20.8 partes de agua; en un sistema húmedo por Dynamill KDL (Empresa Sinmal) para producir una suspensión uniforme y entonces se agregó ahí: 2 partes de un condensado de sulfonato de naftaleno sódico (New Cargen PS-P, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 2 partes de cloruro de amonio de dimetil didecilo (Catiogen DDM, Dai-ichi Kogyo Co., Ltd.), 15 partes de polioxietilen monolaurato (Emanon 1112, kao Corporation) y 41 partes de agua, para producir un agente de fluidez uniforme.

Ejemplo de Preparación 2

Se mezcló y se batió: 10.6 partes del Compuesto No. 37 en la Tabla 5, 5 partes de etilenglicol, 0.1 parte de butil parabeno, 0.2 partes de emulsión de silicona (Antifoam E20, Kao Corporation), 0.5 partes de coloide, agua que contiene silicato de aluminio (Kunipia F, Kunimine Kogyo Co., Ltd.), 0.3 partes de celulosa carboximetil sódica (Cellogen 7A, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 1 parte de sulfato de polioxialquilen alil fenil éter (Neugen EA-177, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 1 parte de polioxialquilen distiril fenil éter (New Cargen FS-7, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 0.5 partes de glicerín éster de resina (Solpoal 7518, Toho Chemical Industry Co., Ltd) y 20.8 partes de agua; en un sistema húmedo por Dynamill KDL (Empresa Sinmal) para producir una suspensión uniforme y entonces se agregó ahí: 2 partes de un condensado de sulfonato de naftaleno sódico (New Cargen PS-P, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 2 partes de cloruro de amonio de dimetil didecilo (Catiogen DDM, Dai-ichi Kogyo Co., Ltd.), 12 partes de polioxietilen monolaurato (Emanon 1112, kao Corporation) y 44 partes de agua, para producir un agente de fluidez uniforme.

Ejemplo de Preparación 3

Se mezcló y se batió: 10.6 partes del Compuesto No. 44 en la Tabla 5, 10 partes de etilenglicol, 0.1 parte de butil parabeno, 0.2 partes de emulsión de silicona (Antifoam E20, Kao Corporation), 0.8 partes de coloide, agua que
5 contiene silicato de aluminio (Kunipia F, Kunimine Kogyo Co., Ltd.), 2 partes de de sulfato de polioxialquilen alil fenil éter (Neugen EA-177, Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 2 partes de polioxialquilen distiril fenil éter (New Cargen FS-7, Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), 1 parte de glicerín éster de resina (Solpoal 7518, Toho Chemical Industry Co., Ltd) y 73.3 partes de agua; en un sistema
10 húmedo por Dynomill KDL (Empresa Sinmal) para producir una suspensión uniforme (agente floable).

Ejemplo de Preparación 4

Se mezcló: 1.1 partes del Compuesto No. 38 en la Tabla 5, 30 partes de
15 bentonita (Kunigel V2, Kunimine Co., Ltd.), 66.4 partes de carbonato de calcio (Tancal O-430, Asahi Komatsu Co., Ltd.), 2 partes de policrilato de sodio (Toxanona GR-31A, Sanyo Chemical Industries, Ltda.) y 0.5 partes de dioctilsulfosuccinato de sodio (Sanmoline OT, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), se agregó agua y se amasó la mezcla. Después, este producto amasado se
20 estiró por presión (extruded) y granuló a través de un tamiz de $\Phi 1.2$ mm y se secó a 60°C para proporcionar gránulos que tienen un diámetro de partícula de 0.5 a 1.7 mm.

Ejemplo de Prueba 1

25 Una matera Jiffy Pot™ de 5 cmx 5 cm se cargó con suelo de arroz, entonces se introdujo agua en cada matera, se sembraron ahí dentro semillas

de *Scirpus juncoides* var. *ohwianus* sensible a herbicida de sulfonilúrea,
Lindernia procumbens (Krock.) Philcox sensible a herbicida de sulfonilúrea,
Lindernia dubia Subsp. major Pennell sensible a herbicida de sulfonilúrea,
Scirpus juncoides var. *ohwianus* resistente a herbicida de sulfonilúrea,
5 *Lindernia procumbens* (Krock.) Philcox resistente a herbicida de sulfonilúrea y
Lindernia dubia subsp. major Penell resistente a herbicida de sulfonilúrea y se
cultivaron por un período prescrito bajo condiciones de inundación. Cuando las
plantas alcanzaron la etapa de hoja dos, el número prescrito de materas de
Jiffy, donde las plantas habían crecido, se transfirió a una matera plástica
10 rectangular de 150 cm² y se introdujo agua hasta una altura de 3 cm y se aplicó
en la matera un diluyente químico que contenía un compuesto, en una cantidad
de 1 g/area. El diluyente químico se preparó mediante la disolución de 1.5 g de
compuesto en 2 L de N,N-dimetilformamida (DMF) que contenía 2% (p/v) de
surfactante TweenTM 20 y entonces se diluyó con agua hasta ajustar el volumen
15 total a 10 L.

Tres semanas después del tratamiento con el químico, el efecto sobre
cada maleza se evaluó bajo los criterios que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Indice	Efecto	Grado de supresión (proporción de limpieza de maleza)%
0	Ninguno	0
1	Muy leve	1 a 20
2	Leve	21 a 40
3	Moderado	41 a 60
4	Alto	61 a 80
5	Excelente	81 a 100

20 Los resultados se muestran en las Tablas 7 y 8

Tabla 7

Compuesto No.	S Scirpus juncooides var. ohwianus	S Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	S Lindernia dubia subsp. major Pennell	R Scirpus juncooides var. ohwianus	R Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	R Lindernia dubia subsp. major Pennell
3	5	5	5	5	5	5
4	5	5	5	5	3	5
7	5	5	5	5	3	4
8	5	5	5	5	5	5
9	5	5	5	5	3	5
11	5	5	5	5		5
12	5	5	5	5	3	5
13	5	5	5	5	5	5
14	5	5	5	5	3	4
16	5	5	5	5	4	5
18	5	5	5	5	5	5
19	5	5	5	5	5	4
23	5	5	5	5		4
25	5	5	5	5		4
26	5	5	5	5	3	4
31	5	5	5	5		4
34	4	5		4		5
35	5	5	5	5	3	5
1 de comparación	5	5	5	2	0	1
2 de comparación	5	5	5	0	0	0

Tabla 8

Compuesto No.	S Scirpus juncoides var. ohwianus	S Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	S Lindernia dubia subsp. major Pennell	R Scirpus juncoides var. ohwianus	R Lindernia procumbens (Krock.) Philcox	R Lindernia dubia subsp. major Pennell
36	5	5	5	5	5	5
37	5	5	5	5	5	5
38	5	5	5	5	5	5
39	5	5	5	5	5	5
40	5	5	5	5	5	5
41	5	5	5	5	4	5
43	5	5	5	4		5
44	5	5	5	4		5
45	5	5	5	4		5
46	5	5	5	5		5

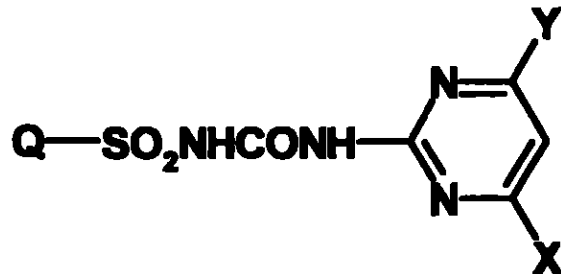
- S: sensible a herbicida de sulfonilúrea;
Scirpus juncoides var. ohwianus y Lindernia procumbens (Krock.)
5 Philcox fue producida en Kyoto Pref.; y
Lindernia dubia Subsp. major Pennell fue producida en el pueblo de Makabe en Ibaraki Pref.
- R: resistente a herbicida de sulfonilúrea;
10 Scirpus juncoides var. ohwianus fue producido en Ciudad de Iwamisawa en Hokkaido;
Lindernia procumbens (Krock.) Philcox fue producida en el pueblo de Tajiri en Miyagi Pref.; y
Lindernia dubia Subsp. major Pennell fue producida en el pueblo de Kawanishi
15 Town Yamagata Pref.

Aplicación Industrial

El herbicida de la presente invención es útil para el control de malezas que incluyen malezas resistentes a herbicida de sulfonilúrea en campos de
20 arroz y es también útil para reducir el número de ingredientes activos en una preparación combinada.

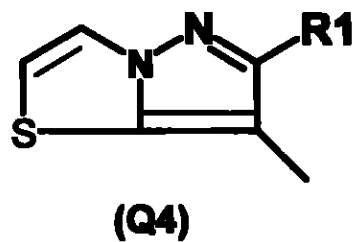
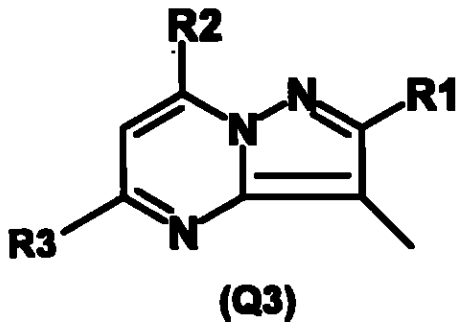
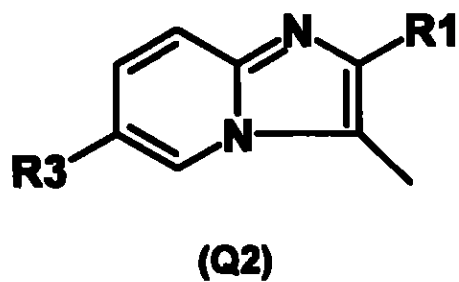
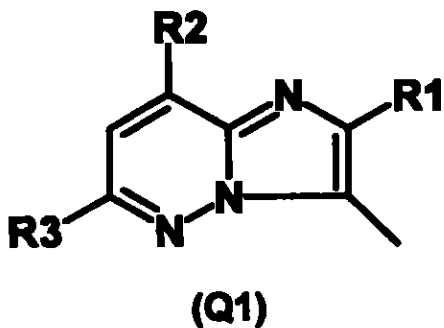
REIVINDICACIONES

1. Un herbicida para malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, que comprende un compuesto representado por la fórmula:



5

donde Q representa un grupo heterocíclico fusionado representado por la fórmula:



- 10 (donde R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un

grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior,

R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado,

- 5 R3 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilatado inferior, un grupo alquenilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquinilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinil inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior),

- X y Y son los mismos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado o un átomo de halógeno, o una sal del mismo;

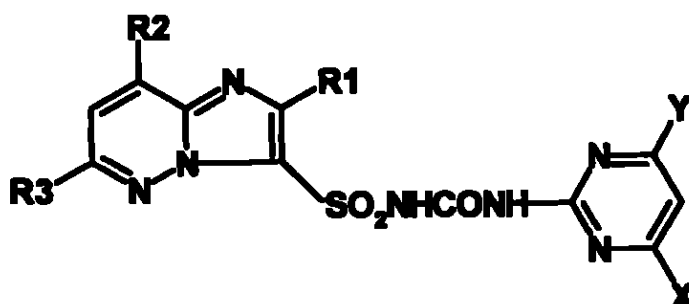
- 2 El herbicida de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior o un grupo alquilsulfonilo inferior,

- R3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilatado inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior, y X y Y representan cada uno un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado.

3 El herbicida de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, R2 representa un átomo de hidrógeno, R3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo cicloalquilo inferior
5 opcionalmente halogenado o alquilado inferior, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfinilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilamino inferior o un grupo alquilamino di-inferior y X y Y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado o un grupo alcoxilo inferior opcionalmente
10 halogenado.

4 El herbicida de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q es un grupo heterocíclico fusionado representado por la fórmula Q1 ó Q4 anterior.

15 5 Un compuesto representado por la fórmula:



donde R1 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, R2 representa un átomo de hidrógeno, R3 representa un grupo alquilo C₂₋₄ opcionalmente halogenado o un grupo
20 cicloalquilo inferior opcionalmente halogenado o alquilado inferior, y X y Y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado o un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado o una sal del mismo.

6 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde R1 es un átomo de halógeno, R3 es un grupo alquilo C₂₋₄ o un grupo cicloalquilo inferior, y cada uno de X y Y es un grupo metoxilo, o una sal del mismo.

5 7 Un herbicida para malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, que comprende el compuesto descrito en la reivindicación 5 o una sal del mismo.

8 Un herbicida para malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, que comprende el compuesto descrito en la reivindicación 6 o una sal del mismo;

10

9 El herbicida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8, el cual muestra un efecto significativo en malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea.

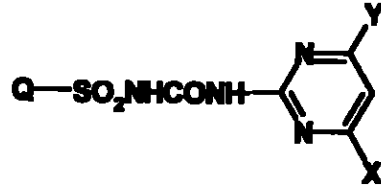
15 10 Un método para controlar malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, el cual comprende la aplicación del herbicida descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8.

● 11 Un método para controlar malezas en campos de arroz, el cual
20 comprende la aplicación del herbicida descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 8.

25

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula:



- 5 donde Q representa un grupo heterocíclico fusionado, X y Y son los mismos o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, un grupo alcoxilo inferior opcionalmente halogenado, etc., o una sal del mismo, como también un herbicida que comprende el compuesto o una sal del mismo, el cual muestra un efecto significativo para el control de malezas
- 10 resistentes a herbicidas de sulfonilúrea en campos de arroz y puede reducir el número de ingredientes activos en una preparación combinada y un método de control de malezas resistentes a herbicidas de sulfonilúrea, el cual comprende el uso del mismo.



PATENT COOPERATION TREATY

4928-FNPCT

PCT/JP2003/000244

229

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

AOYAMA, Tamotsu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0001
Japan

Date of mailing (day/month/year)

03 May 2004 (03.05.2004)

Applicant's or agent's file reference

663599

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP2003/000244

International filing date (day/month/year)

15 January 2003 (15.01.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SUMITOMO CHEMICAL TAKEDA AGRO
COMPANY, LIMITED
13-10, Nihonbashi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0027
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SUMITOMO CHEMICAL TAKEDA AGRO
COMPANY, LIMITED
16-3, Shinkawa 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0033
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.90.90

Authorized officer

Kaori FUJINO (Fax 338 9090)

Telephone No. (41-22) 338 8728

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT/JP2003/000244

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE
UN CAMBIO.(PCT regla 92 bis.1 e Instrucciones
Administrativas, Sección 422)

Para:
AOYAMA, Tamotsu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0001
JAPAN

Fecha de correo (día/mes/año)
3 de Mayo de 2004 (03.05.2004)

Referencia del solicitante
o del agente
0835599

NOTIFICACION IMPORTANTE

Número de la solicitud Internacional
PCT/JP2003/000244

Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)
15 de Enero de 2003 (15.01.2003)

1. La indicación siguiente apareció en el registro concerniente a:

☒ El solicitante ☐ El inventor ☐ El agente ☐ El representante común

Nombre y Dirección
SUMITOMO CHEMICAL TAKEDA
AGRO COMPANY, LIMITED
13-10, Nihonbashi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0027
Japón

Estado de Nacionalidad

JP

Estado de Residencia

JP

Número telefónico

Número de Fax

Número de Teleimpresor

2. La oficina internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado en:

☐ La persona ☐ El nombre ☒ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia

Nombre y Dirección
SUMITOMO CHEMICAL TAKEDA
AGRO COMPANY, LIMITED
16-3, Shinkawa 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0033
Japón

Estado de Nacionalidad

JP

Estado de Residencia

JP

Número de Teléfono

Número de Fax

Número de Teleimpresor

3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☒ La oficina receptora☐ La autoridad de búsqueda Internacional☒ La autoridad del examen preliminar Internacional☐ Las concernientes oficinas designadas☒ Las concernientes oficinas elegidas☐ Otro

La Oficina Internacional WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Fax No. (41-22) 338.89.85

Funcionario Autorizado:

Kaori FUJINO (Fax 338 9090)

Telefono No. (41-22) 338 6728

Formato PCT/IB/306 (Marzo 1994)

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 04062010 00000000 Folios 230
Fecha (PMD): 2004-07-01 13:56:34
Trámite 011 PCT-PATENT 379 PREE NDCI 411 PRESENTRE
Dependencia 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(/)
MODELO DE UTILIDAD	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	(/)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable Claudia M Nueva

Fecha

232

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO.
Apoderado(a)

Oficio N°
00891

ASUNTO:	Radicación N°	04-62818
	Solicitud Internacional	PCT/JP03/00244
	Fecha inicio fase nacional	18/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

23 JUL 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 202051