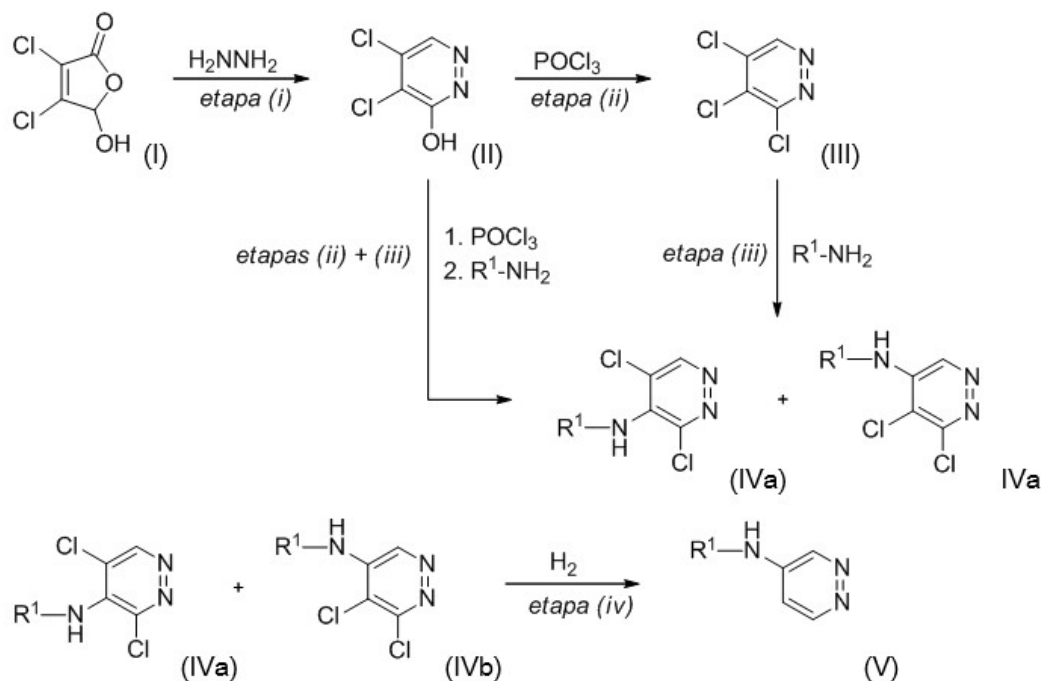


PROCESO PARA PREPARAR 4-AMINO-PIRIDAZINAS

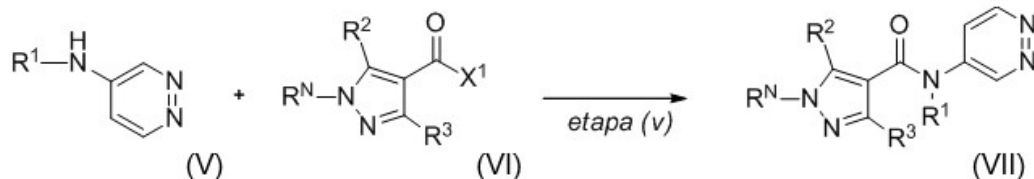
Descripción

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de piridazinamina de fórmula V de acuerdo a la siguiente secuencia de reacciones:



En el esquema anterior y a continuación, la etapa (i) representa la conversión de ácido mucoclórico I en un compuesto de fórmula II, la etapa (ii) representa la conversión de un compuesto de fórmula II en el compuesto de tricloropiridazina de fórmula III, la etapa (iii) representa la conversión del compuesto de tricloropiridazina de fórmula III en una mezcla de los compuestos de dicloropiridazinamina de fórmula IVa y IVb, y la etapa (iv) representa la conversión de la mezcla de los compuestos de fórmula IVa y IVb en el compuesto de piridazina de fórmula V. Se enfatiza que las etapas (ii) y (iii) también pueden lograrse mediante una reacción de un solo paso, que se indica haciendo referencia a las etapas (ii) + (iii) en el esquema anterior.

Los compuestos de piridazinamina de fórmula V obtenidos pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula VI para dar los compuestos de fórmula VII de acuerdo al siguiente esquema de reacción,



A continuación se hace referencia a esta etapa de reacción como la etapa (v).

Los compuestos de piridazinamina, en particular los compuestos de piridazinamina con un grupo amino en la posición 4 del resto piridazina, son compuestos intermedios versátiles para la preparación de productos químicos finos derivados de piridazina, tal como compuestos en el campo farmacéutico y agroquímico. Por ejemplo, los compuestos de piridazinamina están en el foco de la investigación de productos farmacéuticos, que son por ejemplo adecuados para el tratamiento de la demencia por Alzheimer, depresión, hipotensión y ansiedad. Además, los compuestos de piridazinamina son compuestos intermedios versátiles para la preparación de pesticidas con un resto piridazina, tal como compuestos de 4-pirazol-N-piridazinamida, que se sabe que son particularmente útiles para combatir plagas de invertebrados (véanse los documentos WO 2009/027393, WO 2010/034737, WO 2010/034738, y WO 2010/112177).

Para ciertas aplicaciones, se desean compuestos de piridazinamina, que no comprendan ningún sustituyente adicional aparte del sustituyente amino, especialmente los compuestos de piridazinamina, que no están sustituidos adicionalmente por sustituyentes de halógeno, por ejemplo cloro. Sin embargo, los sustituyentes de cloro a menudo están presentes en los compuestos de piridazinamina, ya que el material de partida típico para la preparación de estos compuestos por medio de una reacción de sustitución nucleofílica con un compuesto de amina es 3,4,5-tricloropiridazina.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de un proceso de deshalogenación efectiva, mediante el cual los compuestos de dicloropiridazinamina se puedan convertir en compuestos de piridazinamina. En particular, existe la necesidad de un proceso que proporcione rendimientos mejorados. En vista de las transformaciones posteriores de las piridazinaminas resultantes, además se desea realizar una reacción sin la adición de agua.

Es conocido en la técnica que la deshalogenación de ciertos compuestos de dicloropiridazinamina puede realizarse mediante una reacción de hidrogenación/deshalogenación en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación. La técnica sugiere que esta hidrogenación/deshalogenación de los

compuestos de piridazinamina se lleva a cabo en presencia de una base. A este respecto, se hace referencia al documento WO 2011/038572; Journal of Heterocyclic Chemistry, 21 (5), 1389 - 92; 1984; WO 2009/152325; US 4.728.355; WO 2011/124524; WO 2010/049841; WO 2013/142269; US 6.258.822; y WO 2001/007436. Por ejemplo, el documento WO 2011/038572 describe la deshalogenación de una mezcla de 3,5-dicloro-4-piridazinamina y 5,6-dicloro-4-piridazinamina mediante la reacción de la mezcla con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación (Pd/C) y una base (hidróxido de sodio).

La razón por la cual la base se agrega es evitar el envenenamiento del catalizador debido a la producción de HCl en la reacción. Esto es explicado por F. Chang et al. en Bull. Korean Chem. Soc. 2011, 32(3), 1075, un artículo que se refiere a las deshalogenaciones catalizadas por Pd de haluros aromáticos. Se describe que el HCl producido a partir de la decoloración tiende a absorberse en el carbón activado, lo que conduce a un envenenamiento progresivo de Pd/C, y que es eficiente agregar algunas bases para la eliminación de HCl. Se describe además que las conversiones en la reacción de decoloración pueden incrementarse en presencia de una base.

Sin embargo, la adición de una base es desventajosa, en particular para un proceso aplicable industrialmente. En primer lugar, se requiere una sustancia química adicional para la reacción, es decir, la base, que hace que el proceso sea más complejo. En segundo lugar, la presencia de la base hace que la recirculación del catalizador sea difícil. En particular, al filtrar el catalizador de hidrogenación después de la reacción, las sales de cloruro obtenidas de la reacción de la base con el HCl se filtrarán adicionalmente, de modo que la torta del filtro comprenda tanto el catalizador como la sal de cloruro (por ejemplo KCl y KHCO_3). Luego se requiere un procedimiento de elaboración adicional para aislar el catalizador de nuevo.

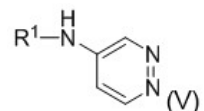
Es por tanto un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la deshalogenación de compuestos de dicloropiridazinamina, que sea adecuado para la aplicación industrial.

En particular, es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso, que no requiera la adición de una base como sustancia química adicional, y que proporcione la ventaja de que el catalizador de hidrogenación pueda reciclarse después de la reacción sin purificación. Al mismo tiempo, por supuesto, se desea proporcionar altos rendimientos del proceso.

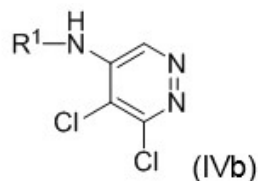
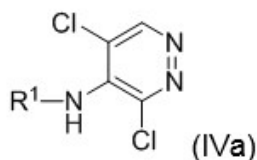
El objetivo anterior se logra mediante el proceso A como se describe de aquí en adelante y en la reivindicación independiente 1 y las reivindicaciones que dependen

directa o indirectamente de la misma.

En un primer aspecto, por lo tanto la presente invención se refiere a un proceso, que a continuación se denomina proceso A, para preparar un compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



que comprende la etapa de hacer reaccionar (a) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) una mezcla de (a) y (b)



con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en donde

R^1 es H, alquilo C_1-C_2 , o alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 .

Se observa que la etapa de reacción subyacente al proceso A corresponde a la etapa (iv) en la secuencia de reacciones anterior.

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han descubierto que la deshalogenación de compuestos de dicloropiridazinamina puede realizarse en ausencia de un agente barredor de HCl, es decir, en ausencia de una base u otra sustancia química adecuada para unirse al HCl, y que sin embargo, se puede obtener el producto deseado en altos rendimientos. El catalizador de hidrogenación simplemente puede filtrarse después de la reacción y puede reciclarse sin purificación.

Además se descubrió que un agente barredor de HCl puede utilizarse en forma ventajosa después de la eliminación del catalizador de hidrogenación, de modo que el cloruro de hidrógeno esté unido y no se libere en forma gaseosa.

Cuando se utiliza un agente barredor de HCl después de la eliminación del catalizador de hidrogenación, se ha descubierto que es ventajoso, si el agente barredor de HCl se proporciona sin agua, porque esto facilita la elaboración.

Además, los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que los rendimientos de la deshalogenación de los compuestos de dicloropiridazinamina dependen de la naturaleza del sustituyente amino. A este

respecto, se ha descubierto sorprendentemente que la reacción se puede llevar a cabo ventajosamente con compuestos de dicloropiridazinamina, en donde el grupo amino es un grupo etilamino.

También los compuestos de dicloropiridazinamina son compuestos intermedios versátiles para la preparación de productos químicos finos derivados de piridazina, tal como compuestos en el campo farmacéutico y agroquímico. En particular, los sustituyentes de cloro permiten derivatizaciones adicionales del resto piridazina, por ejemplo, la introducción de grupos amino adicionales por medio de una reacción de sustitución nucleófila. En consecuencia, una amplia variedad de compuestos está disponible de compuestos de dicloropiridazinamina, ya que no solo el grupo amino puede hacerse reaccionar, por ejemplo, con un derivado de ácido carboxílico activado, sino que también los sustituyentes de cloro pueden reemplazarse por otros sustituyentes.

En consecuencia, también existe la necesidad de un proceso eficaz para la preparación de compuestos de dicloropiridazinamina.

Además, existe la necesidad de la provisión de compuestos de dicloropiridazinamina, en donde el grupo amino es un grupo etilamino, ya que estos compuestos o mezclas de los mismos son de particular interés como productos intermedios en la preparación de pesticidas y productos farmacéuticos.

Típicamente, los compuestos de dicloropiridazinamina se preparan a partir de 3,4,5-tricloro-piridazina por medio de una reacción de sustitución nucleofílica con un compuesto de amina.

Por ejemplo, el documento WO 2011/038572 describe la preparación de una mezcla de 3,5-dicloro-4-piridazinamina y 5,6-dicloro-4-piridazinamina mediante la reacción de 3,4,5-tricloropiridazina con amoníaco gaseoso durante un tiempo de reacción de 4 días. La misma reacción también se describe en el documento US 4.728.355, en donde la reacción se lleva a cabo en un tubo sellado a una temperatura de 120-130°C durante cinco días. La reacción se lleva a cabo a 125°C durante 5 horas, de acuerdo a Tsukasa Kuraishi et al. (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964, Vol. 1, páginas 42-47).

Las condiciones de reacción descritas anteriormente para esta reacción ya indican que la técnica sugiere que se requieren largos tiempos de reacción o altas temperaturas para la reacción de sustitución nucleofílica, en donde ambas son desventajas para los procesos comerciales.

Además, la preparación de compuestos de dicloropiridazinamina mediante la

reacción de 3,4,5-tricloropiridazina con un compuesto de amina, que es diferente del amoníaco, parece ir acompañada de otros problemas.

El documento WO 99/64402 describe la reacción de 3,4,5-tricloropiridazina con 3-amino-1-propanol como nucleófilo. Si bien la reacción se lleva a cabo en etanol en ebullición, los rendimientos son muy bajos (solo el 47,7% del producto bruto), y se requiere una elaboración laboriosa por medio de la cristalización para aislar los productos de reacción deseados.

El documento WO 2012/098387 describe la reacción de 3,4,5-tricloropiridazina con 2-metilaminoetanol como nucleófilo. Si bien se utiliza como nucleófilo una amina secundaria, que es más nucleófila que una amina primaria, la reacción no es cuantitativa, y se requiere una elaboración laboriosa por cromatografía en columna.

Donna L. Romero et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Volumen 39, N.º 19, páginas 3769-3789) describe la reacción de 3,4,5-tricloropiridazina con isopropilamina como nucleófilo. De acuerdo a la información proporcionada en el artículo, la reacción debe realizarse en reflujo de tolueno, es decir, una temperatura de aproximadamente 110°C. Además, se requiere cromatografía para la purificación.

De forma similar, el documento WO 96/18628 describe la misma reacción, en donde 3,4,5-tricloropiridazina e isopropilamina se someten a reflujo en tolueno durante tres horas. Después se requiere una cromatografía en columna para aislar el compuesto deseado 4-isopropilamino-3,5-dicloropiridazina.

Por lo tanto, los procesos para la preparación de dicloropiridazinaminas como se describe en la técnica anterior son desventajosos en términos de las condiciones de reacción, los rendimientos y/o los requisitos de elaboración.

Además, otra desventaja de los procesos descritos en la técnica es que el compuesto irritante 3,4,5-tricloropiridazina tiene que prepararse y manipularse como material de partida. La manipulación sólida de 3,4,5-tricloropiridazina es particularmente desventajosa a escala comercial.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de compuestos de dicloropiridazinamina, que supere las desventajas en términos de condiciones de reacción, rendimientos y/o requisitos de elaboración como se evidencia en la técnica anterior, o la desventaja en términos del uso del 3,4,5-tricloropiridazina irritante como material de partida.

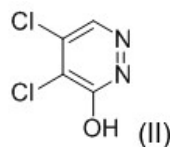
En este sentido, es de particular interés proporcionar un proceso directo, que sea adecuado para la ampliación en escala y proporcione rendimientos satisfactorios, preferentemente con rendimientos superiores a 90%.

El objetivo anterior se logra mediante el proceso B como se describe de aquí en adelante, y en la reivindicación independiente 12 y las reivindicaciones que directamente o indirectamente dependen de la misma.

En un segundo aspecto, por lo tanto la presente invención se refiere a un proceso, que a continuación se denomina proceso B, para preparar (a) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) una mezcla de (a) y (b)



en una reacción de un solo paso que comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con $POCl_3$, y

hacer reaccionar el producto de reacción bruto resultante con un compuesto de amina R^1-NH_2 o una sal del mismo,

en donde R^1 es H, alquilo C_1-C_2 , o alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 .

Se observa que la reacción de un solo paso subyacente al proceso B corresponde a las etapas (ii)+(iii) en la secuencia de reacciones anterior.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el proceso de preparación de compuestos de dicloropiridazinamina no tiene que comenzar necesariamente a partir de 3,4,5-tricloropiridazina. En cambio, la 3,4,5-tricloropiridazina se puede preparar in situ en una reacción de un solo paso con un compuesto de fórmula II como material de partida. La 3,4,5-tricloropiridazina formada in situ luego se hace reaccionar directamente con el compuesto de amina para dar los compuestos de dicloropiridazinamina deseados.

Este proceso es particularmente ventajoso por razones de seguridad, ya que no se requiere aislar y manipular el compuesto irritante 3,4,5-tricloropiridazina. Esto hace que el proceso sea más favorable para aplicaciones industriales. Además, el proceso es más económico y es adecuado para la ampliación en escala.

Además, se ha descubierto que pueden obtenerse rendimientos muy altos de

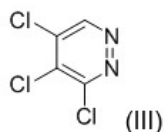
los compuestos de dicloropiridazinamina mediante el proceso anterior, por medio del cual la reacción de 3,4,5-tricloropiridazina formada in situ con el compuesto de amina no requieren condiciones de reacción rigurosas. Debido a los altos rendimientos, también se puede evitar una elaboración laboriosa.

El objetivo anterior también se logra mediante el proceso C como se describe de aquí en adelante y en la reivindicación independiente 13 y las reivindicaciones que directa o indirectamente dependen de la misma.

En un tercer aspecto, por lo tanto la presente invención se refiere a un proceso, que a continuación se denomina proceso C, para preparar (a) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) una mezcla de (a) y (b)

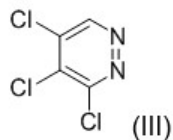


que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de tricloropiridazina de fórmula III

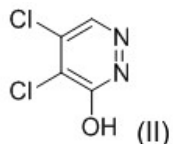


con un compuesto de amina R¹-NH₂ o una sal del mismo, en donde R¹ es CH₂CH₃,

y en donde el proceso además comprende opcionalmente la etapa de preparar el compuesto de tricloropiridazina de fórmula III



mediante la reacción de un compuesto de fórmula II



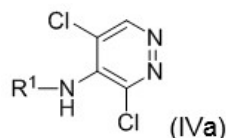
con POCl₃.

Se observa que la etapa de reacción subyacente al proceso C está

contemplada por la etapa (iii) en la secuencia de reacciones anterior. Opcionalmente, también se realiza la etapa (ii) de la secuencia de reacciones anterior.

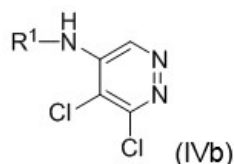
Se ha descubierto sorprendentemente que el proceso de preparación de compuestos de dicloropiridazinamina es particularmente ventajoso si se usa etilamina como nucleófilo en la reacción de sustitución nucleófila. Si bien la técnica anterior sugiere condiciones de reacción rigurosas o al menos tiempos de reacción muy largos para la reacción de sustitución nucleofílica, los inventores de la presente invención han descubierto que condiciones de reacción moderadas con temperaturas de reacción de, por ejemplo, no más de 100°C y tiempos de reacción de no más de 12 horas son suficientes para proporcionar las dicloropiridazina etilaminas con altos rendimientos deseadas, y sin tener que realizar una elaboración laboriosa.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere al compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo;



en donde R¹ es CH₂CH₃;

o un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo,

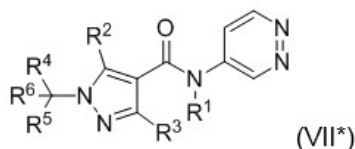


en donde R¹ es CH₂CH₃.

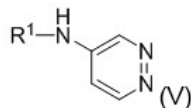
Además, la presente invención se refiere a una mezcla del compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo y el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo según lo definido más arriba.

Como ya se indicó más arriba, estos compuestos son precursores altamente versátiles para la preparación de productos químicos, tales como compuestos en el campo farmacéutico y agroquímico. También se pueden usar ventajosamente en el proceso de hidrogenación/deshalogenación como se describe en este documento.

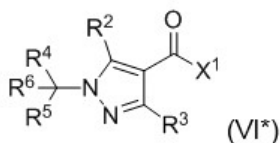
En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula VII* o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



con un compuesto de fórmula VI* o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



en donde

R¹ es CH₂CH₃; y en donde

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CF₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ y R⁵ juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H;

y en donde

X¹ es un grupo saliente, que preferentemente se selecciona de halógeno, N₃, p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y particularmente preferentemente es cloro.

Dicho proceso a continuación se denomina proceso D. Se observa que la etapa de reacción subyacente al proceso D está contemplada por la etapa (v) en la secuencia de reacciones anterior.

El proceso ilustra que los compuestos de piridazinamina, que se pueden obtener mediante el proceso de hidrogenación/deshalogenación como se describe en este documento, son productos intermedios importantes en la preparación de los compuestos de 4-pirazol-N-piridazinamida, que son pesticidas, por ejemplo, adecuados para controlar las plagas de invertebrados.

Debe entenderse que los procesos A, B, C, y D según lo definido más arriba

además pueden comprender opcionalmente etapas de reacción adicionales de la secuencia de reacciones provista más arriba.

Por ejemplo, el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (iii) y opcionalmente también la etapa (ii), en donde las etapas (ii) y (iii) pueden llevarse a cabo en forma separada o juntas como las etapas (ii) + (iii) en una reacción de un solo paso. Además, el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (i). Además, debe entenderse que el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (v).

El proceso B además puede comprender opcionalmente la etapa (i) y/o la etapa (iv). Además, la etapa (v) opcionalmente puede seguir después de la etapa (iv).

El proceso C además puede comprender opcionalmente la etapa (i) y/o la etapa (iv). Además, la etapa (v) opcionalmente puede seguir después de la etapa (iv).

El proceso D además puede comprender opcionalmente una o más de las etapas precedentes (iv), (iii), (ii), o (i) según lo indicado en la secuencia de reacciones anterior.

Debe entenderse que las etapas de reacción de las secuencias de reacción indicadas más arriba, que están preferentemente contempladas por los procesos A, B, C, o D, pueden llevarse a cabo en forma separada, es decir, bajo aislamiento de los compuestos intermedios, o sin aislar los compuestos intermedios. En particular, se prefiere que ciertas etapas posteriores se realicen en reacciones de un solo paso como por ejemplo en el caso de las etapas (ii) + (iii).

Además, se enfatiza que las etapas de reacción se pueden realizar en una escala técnica. Preferentemente, los reactantes se convierten igualmente bien y solo se observan pequeñas desviaciones en cuanto al rendimiento.

En relación con los aspectos anteriores de la presente invención, se proporcionan las siguientes definiciones.

Los "compuestos de la presente invención" o "compuestos de acuerdo a la invención", es decir, los compuestos de fórmulas I, II, III, IVa, IVb, V, VI, y VII (así como VI * y VII *) según lo definido en la presente memoria, comprenden el/los compuesto/s tales como también las sales, tautómeros o N-óxidos de los mismos, si la formación de estos derivados es posible; y, si están presentes centros de quiralidad, que puede ser particularmente el caso para los compuestos VI y VII así como los compuestos VI * y VII *, también estereoisómeros de los mismos.

Como se usa en este documento, el término "compuesto/s de piridazinamina" se refiere a compuestos de fórmula V, es decir, compuestos de piridazina con un

grupo amino -NHR^1 como sustituyente en la posición 4 del resto piridazina. Por lo tanto, los compuestos de piridazinamina de acuerdo con la invención no comprenden ningún sustituyente adicional en el anillo de piridazina.

Como se utiliza en este documento, el término "compuesto/s de dicloropiridazinamina" contempla los compuestos de fórmula IVa o IVb o la combinación de los mismos, es decir, compuestos de piridazina con un grupo amino -NHR^1 como sustituyente y dos sustituyentes de cloro, donde los sustituyentes están presentes en aquellas posiciones del resto piridazina, que pueden derivarse de la fórmula IVa y IVb.

Como se usa en este documento, el término "compuesto/s de tricloropiridazinamina" se refiere a compuestos de fórmula III, es decir 3,4,5-tricloropiridazina.

Dependiendo de la acidez o basicidad y de las condiciones de reacción, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales. Típicamente, tales sales se obtendrán mediante la reacción del compuesto con un ácido, si el compuesto tiene una funcionalidad básica tal como una amina, o mediante la reacción de los compuestos con una base, si el compuesto tiene una funcionalidad ácida tal como un grupo de ácido carboxílico.

Los cationes, que se derivan de una base, con la cual se hacen reaccionar los compuestos de la presente invención, son por ejemplo cationes de metales alcalinos M_a^+ , cationes de metales alcalinotérreos M_{ea}^{2+} o cationes amónicos NR_4^+ , en donde los metales alcalinos son preferentemente sodio, potasio o litio y los cationes de metales alcalinotérreos son preferentemente magnesio o calcio, y en donde los sustituyentes R del catión amonio NR_4^+ se seleccionan preferentemente independientemente entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, fenilo y fenil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. Los cationes adecuados son en particular los iones de los metales alcalinos, preferentemente litio, sodio y potasio, de los metales alcalinotérreos, preferentemente calcio, magnesio y bario, y de los metales de transición, preferentemente manganeso, cobre, zinc y hierro, y también amonio (NH_4^+) y amonio sustituido en el cual uno a cuatro de los átomos de hidrógeno se reemplazan por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo o bencilo. Los ejemplos de iones amonio sustituidos comprenden metilamonio, isopropilamonio, dimetilamonio, diisopropilamonio, trimetilamonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrabutilamonio, 2-hidroxietilamonio, 2-(2-hidroxietoxi)etilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, benciltrimetilamonio y benciltriethylamonio, además de iones fosfonio, iones sulfonio, tri(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfoxonio,

e iones sulfoxonio, preferentemente tri(alquil C₁-C₄) sulfoxonio.

Los aniones que provienen de un ácido con el que se hicieron reaccionar los compuestos de la presente invención son, por ejemplo, cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato, y los aniones de ácidos alcanoicos C₁-C₄, preferentemente formiato, acetato, propionato y butirato.

Los tautómeros de los compuestos de la presente invención incluyen tautómeros de ceto-enol, tautómeros de imina-enamina, tautómeros de amida-ácido imídico y similares. Los compuestos de la presente invención contemplan todos los tautómeros posibles.

El término "N-óxido" se refiere a una forma de los compuestos de la presente invención en lo que al menos un átomo de nitrógeno está presente en forma oxidada (como NO). Los N-óxidos de los compuestos de la presente invención solo pueden obtenerse si los compuestos contienen un átomo de nitrógeno que puede oxidarse. Los N-óxidos se pueden preparar principalmente por métodos estándar, por ejemplo, mediante el método descrito en Journal of Organometallic Chemistry 1989, 370, 17-31. Sin embargo, se prefiere de acuerdo con la invención que los compuestos no estén presentes en forma de N-óxidos. Por otro lado, en ciertas condiciones de reacción, no se puede evitar que los N-óxidos se formen al menos de forma intermedia.

El término "estereoisómeros" abarca tanto isómeros ópticos tales como enantiómeros o diastereómeros, este último existente debido a más de un centro de quiralidad en la molécula, así como isómeros geométricos (isómeros cis/trans). Dependiendo del patrón de sustitución, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros de quiralidad, en cuyo caso pueden estar presentes como mezclas de enantiómeros o diastereómeros. La invención proporciona tanto los enantiómeros puros o diastereómeros como sus mezclas. Los compuestos de la invención adecuados también incluyen todos los posibles estereoisómeros geométricos (isómeros cis/trans) y las mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sólidos o líquidos o en forma gaseosa. Si los compuestos están presentes como sólidos, pueden ser amorfos o pueden existir en uno o más estados cristalinos diferentes (polimorfos) que pueden tener diferentes propiedades macroscópicas tales como la estabilidad o mostrar diferentes propiedades biológicas tales como las actividades. La presente invención incluye compuestos amorfos y cristalinos, mezclas de diferentes estados cristalinos, así como sales amorfas o cristalinas de los mismos.

Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son, como el término halógeno, términos colectivos para las listas individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el posible número de átomos de carbono en el grupo.

El término "halógeno" indica en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

El término "alquilo" como se utiliza en este documento y en los restos alquilo de alquilamino, alquilcarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y alcoxialquilo indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene habitualmente de 1 a 10 átomos de carbono, con frecuencia de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, y 1-etil-2-metilpropilo.

El término "haloalquilo" como se utiliza en este documento y en los restos haloalquilo de haloalquilcarbonilo, haloalcoxycarbonilo, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, haloalcoxi y haloalcoxialquilo, indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene habitualmente de 1 a 10 átomos de carbono, con frecuencia de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcialmente o totalmente con átomos de halógeno. Los restos de haloalquilo preferentes se seleccionan de haloalquilo C_1-C_4 , más preferentemente de haloalquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_2 , en particular de fluoroalquilo C_1-C_2 tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similar.

El término "alcoxi" como se utiliza en este documento indica en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que está unido a través de un átomo de oxígeno y habitualmente tiene de 1 a 10 átomos de carbono, con frecuencia de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butiloxi, 2-butiloxi, iso-butiloxi, terc-butiloxi, y similares.

El término "alcoxialquilo" como se utiliza en este documento se refiere a alquilo que habitualmente comprende 1 a 10, con frecuencia 1 a 4, preferentemente 1 a 2 átomos de carbono, en donde 1 átomo de carbono lleva un radical alcoxi que habitualmente comprende 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono según lo definido más arriba. Los ejemplos son CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, 2-(metoxi)etilo, y 2-(etoxi)etilo.

El término "haloalcoxi" como se utiliza en este documento indica en cada caso un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, con frecuencia de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcialmente o totalmente con átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Los restos haloalcoxi preferentes incluyen haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, en particular $\text{C}_1\text{-C}_2$ -fluoroalcoxi, tal como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoro-etoxi, 2,2-dicloro-2-fluoretoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "alquilsulfonilo" ($\text{alquil-S(=O)}_2\text{-}$) como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono (= alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, que está unido a través del átomo de azufre del grupo sulfonilo en cualquier posición en el grupo alquilo.

El término "haloalquilsulfonilo" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquilsulfonilo según lo mencionado más arriba en donde los átomos de hidrógeno están sustituidos parcialmente o totalmente por flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilo según lo definido más arriba, que está unido a través del átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O) al resto de la molécula.

El término "haloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo según lo mencionado más arriba, en donde los átomos de hidrógeno están sustituidos parcialmente o totalmente por flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo según lo definido más arriba, que está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "haloalcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo según lo mencionado más arriba, en donde los átomos de hidrógeno están sustituidos parcialmente o totalmente por flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El término "alquenilo" como se utiliza en este documento indica en cada caso un radical de hidrocarburo insaturado en forma simple que tiene habitualmente 2 a 10, con frecuencia 2 a 6, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono, o ejemplo vinilo, alil(2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-ilo), 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2-etilprop-2-en-1-ilo y similares.

El término "haloalquenilo" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquenilo según lo definido más arriba, en donde los átomos de hidrógeno se reemplazan parcialmente o totalmente con átomos de halógeno.

El término "alquinilo" como se utiliza en este documento indica en cada caso un radical de hidrocarburo insaturado en forma simple que tiene habitualmente 2 a 10, con frecuencia 2 a 6, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono, o ejemplo etinilo, propargil (2-propin-1-ilo), 1-propin-1-ilo, 1-metilprop-2-in-1-ilo), 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 1-metilbut-2-in-1-ilo, 1-etilprop-2-in-1-ilo y similares.

El término "haloalquinilo" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquinilo según lo definido más arriba, en donde los átomos de hidrógeno se reemplazan parcialmente o totalmente con átomos de halógeno.

El término "cicloalquilo" como se utiliza en este documento y en los restos cicloalquilo de cicloalcoxi y cicloalquiltio indica en cada caso un radical cicloalifático monocíclico que tiene habitualmente de 3 a 10 o de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo y ciclodécilo o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "halocicloalquilo" como se utiliza en este documento y en los restos halocicloalquilo de halocicloalcoxi y halocicloalquiltio indica en cada caso un radical cicloalifático monocíclico que tiene habitualmente de 3 a 10 átomos de carbono o 3 a 6 átomos de carbono, en donde al menos uno, o ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 de los átomos de hidrógeno, están reemplazados por halógeno, en particular por flúor o cloro. Los ejemplos son 1- y 2- fluorociclopropilo, 1,2-, 2,2- y 2,3-difluorociclopropilo, 1,2,2-trifluorociclopropilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopropilo, 1- y 2-clorociclopropilo, 1,2-, 2,2- y 2,3-diclorociclopropilo, 1,2,2-triclorociclopropilo, 2,2,3,3-tetraclorociclopropilo, 1-,2- y 3-fluorociclopentilo, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-difluorociclopentilo, 1-,2- y 3-clorociclopentilo, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-diclorociclopentilo y similares.

El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo según lo definido más arriba, que está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo según lo definido más arriba que está unido a través de un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= cicloalquilmetilo), al resto de la molécula.

El término "cicloalquenilo" como se utiliza en este documento y en los restos cicloalquenilo de cicloalquenilo y cicloalqueniloxi indica en cada caso un radical no aromático, simplemente insaturado monocíclico que tiene habitualmente de 3 a 10, o ejemplo 3, o 4 o de 5 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3- a 8 átomos de carbono. Los grupos cicloalquenilo de ejemplo incluyen ciclopropenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo.

El término "halocicloalquenilo" como se utiliza en este documento y en los restos halocicloalquenilo de halocicloalquenilo y halocicloalqueniloxi indica en cada caso un radical no aromático, simplemente insaturado, monocíclico que tiene habitualmente de 3 a 10, o ejemplo 3, o 4 o de 5 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3- a 8 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 de los átomos de hidrógeno, se reemplazan por halógeno, en particular por flúor o cloro. Los ejemplos son 3,3-difluorociclopropen-1-ilo y 3,3-diclorociclopropen-1-ilo.

El término "cicloalquenilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo según lo definido más arriba que está unido a través de un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁-C₅ o un grupo alquilo C₁-C₄, en particular un grupo metilo (= cicloalquenilmetilo), al resto de la molécula.

El término "carbociclo" o "carbociclilo" incluye en general un anillo no aromático, monocíclico de 3 a 12 miembros, preferentemente 3 a 8 miembros o 5 a 8 miembros, más preferentemente 5 o 6 miembros que comprende 3 a 12, preferentemente 3 a 8 o 5 a 8, más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono. Preferentemente, el término "carbociclo" contempla los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo según lo definido más arriba.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" incluye en general radicales no aromáticos, heterocíclicos, monocíclicos de 3 a 12 miembros, preferentemente 3 a 8 miembros o 5 a 8 miembros, más preferentemente 5 o 6 miembros, en particular 6 miembros. Los radicales no aromáticos heterocíclicos habitualmente comprenden 1, 2, 3, 4, o 5, preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros anulares, donde los átomos de S como miembros anulares pueden estar presentes como S, SO o SO₂. Los ejemplos de radicales heterocíclicos de 5 o 6

miembros comprenden anillos heterocíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados, tal como oxiranilo, oxetanilo, tietanilo, tietanil-S-oxid (S-oxotietanilo), tietanil-S-dioxid (S-dioxotietanilo), pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, S-oxotiolanilo, S-dioxotiolanilo, dihidrotienilo, S-oxodihidrotienilo, S-dioxodihidrotienilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, oxatiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,3- y 1,4-dioxanilo, tiopiranilo, S-oxotiopiranilo, S-dioxotiopiranilo, dihidrotiopiranilo, S-oxodihidrotiopiranilo, S-dioxodihidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, S-oxotetrahidrotiopiranilo, S-dioxotetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo, S-dioxotiomorfolinilo, tiazinilo y similares. Los ejemplos de anillos heterocíclicos que también comprenden 1 o 2 grupos carbonilo como miembros anulares comprenden pirrolidin-2-onilo, pirrolidin-2,5-dionilo, imidazolidin-2-onilo, oxazolidin-2-onilo, tiazolidin-2-onilo y similares.

El término "hetarilo" incluye radicales heteroaromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros que comprende como miembros anulares 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros incluyen piridilo, es decir 2-, 3-, o 4-piridilo, pirimidinilo, es decir 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, es decir 3- o 4-piridazinilo, tienilo, es decir 2- o 3-tienilo, furilo, es decir 2- o 3-furilo, pirrolilo, es decir 2- o 3-pirrolilo, oxazolilo, es decir 2-, 3-, o 5-oxazolilo, isoxazolilo, es decir 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, tiazolilo, es decir 2-, 3- o 5-tiazolilo, isotiazolilo, es decir 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, pirazolilo, es decir 1-, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, es decir 1-, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, oxadiazolilo, por ejemplo 2- o 5-[1,3,4]oxadiazolilo, 4- o 5-(1,2,3-oxadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-oxadiazol)ilo, 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, tiadiazolilo, por ejemplo 2- o 5-(1,3,4-tiadiazol)ilo, 4- o 5-(1,2,3-tiadiazol)ilo, 3- o 5-(1,2,4-tiadiazol)ilo, triazolilo, por ejemplo 1H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1H-, 2H-, o 4H-1,2,4-triazolilo y tetrazolilo, es decir 1H- o 2H-tetrazolilo. El término "hetarilo" también incluye radicales heteroaromáticos bicíclicos de 8 a 10 miembros que comprenden como miembros anulares 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros se fusiona con un anillo fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros incluyen benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, 1,8-naftiridilo, pteridilo, pirido[3,2-d]pirimidilo o piridoimidazolilo y

similares. Estos radicales de hetarilo fusionados se pueden unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo anular del anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros o a través de un átomo de carbono del resto fenilo fusionado.

El término "arilo" incluye radicales aromáticos mono-, bi- o tricíclicos que tienen habitualmente de 6 a 14, preferentemente 6, 10 o 14 átomos de carbono. Los grupos arilo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo y antracenilo. Fenilo es preferente como grupo arilo.

Los términos "heterocicliloxi", "hetariloxi", y "fenoxi" se refieren a heterociclilo, hetarilo, y fenilo, que están unidos a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

Los términos "heterociclilsulfonilo", "hetarilsulfonilo" y "fenilsulfonilo" se refieren a heterociclilo, hetarilo, y fenilo, respectivamente, que están unidos a través del átomo de azufre de un grupo sulfonilo al resto de la molécula.

Los términos "heterociclilcarbonilo", "hetarilcarbonilo" y "fenilcarbonilo" se refieren a heterociclilo, hetarilo, y fenilo, respectivamente, que están unidos a través del átomo de carbono de un grupo carbonilo ($C=O$) al resto de la molécula.

Los términos "heterociclilalquilo" y "hetarilalquilo" se refieren a heterociclilo o hetarilo, respectivamente, según lo definido más arriba que están unidos a través de un grupo alquilo C_1-C_5 o un grupo alquilo C_1-C_4 , en particular un grupo metilo (= heterociclilmetilo o hetarilmetilo, respectivamente), al resto de la molécula.

El término "fenilalquilo" se refiere a fenilo que está unido a través de un grupo alquilo C_1-C_5 o un grupo alquilo C_1-C_4 , en particular un grupo metilo (= arilmetilo o fenilometilo), al resto de la molécula, los ejemplos incluyen benzilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, etc.

Los términos "alquilenos" se refieren a alquilo según lo definido más arriba, que representa un enlazador entre la molécula y un sustituyente.

De aquí en adelante se describen las realizaciones preferidas con respecto a los procesos A, B, C y D de la invención.

En general, las etapas de reacción realizadas en los procesos A, B, C y D, tal como se describe en detalle de aquí en adelante, se realizan en recipientes de reacción habituales para tales reacciones, en donde las reacciones se realizan de forma continua, semicontinua o discontinua.

En general, las reacciones particulares se llevarán a cabo bajo presión atmosférica. Las reacciones pueden, sin embargo, también llevarse a cabo bajo presión reducida.

Las temperaturas y los tiempos de duración de las reacciones pueden variar en amplios intervalos, lo que el experto en la técnica sabe a partir de reacciones análogas. Las temperaturas a menudo dependen de la temperatura de reflujo de los solventes. Otras reacciones se realizan preferentemente a temperatura ambiente, es decir a aproximadamente 25°C, o bajo enfriamiento con hielo, es decir a aproximadamente 0°C. El final de la reacción se puede controlar mediante métodos conocidos por una persona experta en la técnica, por ejemplo, cromatografía en capa delgada o HPLC.

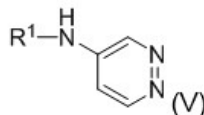
Si no se indica lo contrario, las relaciones molares de los reactantes, que se utilizan en la reacción, están en el intervalo de 0,2: 1 a 1: 0,2, preferentemente de 0,5: 1 a 1: 0,5, más preferentemente de 0,8: 1 a 1: 0,8. Preferentemente, se usan cantidades equimolares.

Si no se indica lo contrario, los reactantes pueden, en principio, ponerse en contacto entre sí en cualquier secuencia deseada.

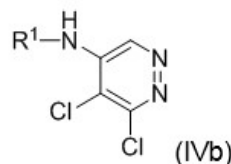
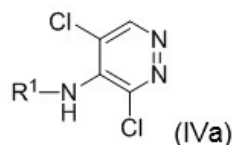
El experto en la técnica sabe cuándo los reactantes o reactivos son sensibles a la humedad, por lo que la reacción debe llevarse a cabo bajo gases protectores tales como en atmósfera de nitrógeno, y se deben usar solventes secos. El experto en la técnica también conoce el mejor tratamiento de la mezcla de reacción después del final de la reacción.

A continuación, se proporcionan realizaciones preferentes con respecto al proceso A de la invención. Debe entenderse que las realizaciones preferentes mencionadas anteriormente y las aún por ilustrar a continuación del proceso A de la invención se deben entender como preferentes solas o en combinación entre sí.

Como ya se indicó más arriba, la presente invención se refiere en un primer aspecto al proceso A para preparar un compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



que comprende la etapa de hacer reaccionar (a) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) una mezcla de (a) y (b)



con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación,
en donde

R¹ es H, alquilo C₁-C₂, o alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂.

La etapa de reacción subyacente al proceso A corresponde a la etapa (iv) en la secuencia de reacciones anterior.

La etapa de reacción (iv) solo puede realizarse en presencia de un catalizador de hidrogenación.

Como se utiliza en este documento, el término “catalizador de hidrogenación” contempla catalizadores de hidrogenación heterogéneos y homogéneos, pero preferentemente se refiere a catalizadores heterogéneos. Es conocido en la técnica que platino, paladio, rodio y rutenio forman catalizadores altamente activos. Los catalizadores de metales no preciosos, tal como catalizadores a base de níquel (tal como níquel Raney y níquel Urushibara) son alternativas económicas. El catalizador de hidrogenación preferente de acuerdo con la invención se proporciona a continuación.

Como producto secundario de la etapa de reacción (iv), se produce cloruro de hidrógeno.

Sin embargo, en una realización preferente del proceso A, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un agente barredor de HCl. Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de fórmula V se obtienen con rendimientos superiores, si un agente barredor de HCl no está presente en la mezcla de reacción. Como se utiliza en este documento, el término “agente barredor de HCl” se refiere a una sustancia química, que se añade a una mezcla de reacción para eliminar o desactivar el cloruro de hidrógeno (HCl). Los agentes barredores de HCl preferentes incluyen bases, tampones y precursores de líquidos iónicos, que se definen con mayor detalle a continuación. La capacidad de los agentes barredores de HCl para unir protones es de particular interés. Los agentes barredores de HCl preferentes se proporcionan a continuación.

Preferentemente, debe entenderse que el término “agente barredor de HCl” como se utiliza en este documento se refiere a una sustancia química, que se añade a la mezcla de reacción, y no incluye los materiales de partida de reacción, es decir, los

compuestos de fórmula (IVa) o (IVb).

Por lo tanto se prefiere que la etapa de reacción (iv) se lleve a cabo en ausencia de cualquier sustancia química adicionalmente proporcionada, que funcione como un agente barredor de HCl.

Dado que la etapa de reacción (iv) preferentemente se lleva a cabo en ausencia de un agente barredor de HCl, el HCl producido aún está en la mezcla de reacción, cuando se elimina el catalizador de hidrogenación.

Por lo tanto, en otra realización preferente del proceso A, se añade un agente barredor de HCl después de la eliminación del catalizador de hidrogenación. Preferentemente, el agente barredor de HCl se proporciona sin agua. Se ha descubierto que es ventajoso mantener el producto de la reacción, es decir, los compuestos de fórmula V, libre de agua para evitar la pérdida de los compuestos en la fase acuosa, permitir un tratamiento más fácil, y evitar la necesidad de secar los compuestos antes de otras reacciones.

El agente barredor de HCl, que solo se añade preferentemente después de la eliminación del catalizador de hidrogenación, se puede seleccionar principalmente de bases, tampones, precursores de líquidos iónicos y combinaciones de los mismos.

Las bases incluyen hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, óxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos, carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metales alcalinos, alquilos de metales alcalinos, haluros de alquilmagnesio, alcoholatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, bases que contienen nitrógeno, que incluyen aminas terciarias, piridinas, aminas bicíclicas, amoníaco y aminas primarias.

Los tampones incluyen tampones acuosos y no acuosos, y son preferentemente tampones no acuosos. Los tampones preferentes incluyen tampones a base de acetato o formiato, por ejemplo acetato de sodio o formiato de amonio. Los precursores de líquidos iónicos incluyen imidazoles.

En una realización preferente del proceso A de la presente invención, el agente barredor de HCl se selecciona del grupo que consiste en bases que incluyen hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, óxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos, carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metales alcalinos, alquilos de metales alcalinos, haluros de alquilmagnesio, alcoholatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, bases que

contienen nitrógeno que incluyen aminas terciarias, piridinas, aminas bicíclicas, amoníaco y aminas primarias y combinaciones de los mismos; tampones que incluyen acetato de sodio y/o formiato de amonio; precursores de líquidos iónicos que incluyen imidazoles; y combinaciones de los mismos.

En una realización preferente, el agente barredor de HCl comprende al menos una base.

En una realización particularmente preferente, la base se selecciona de hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, en particular del grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de calcio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de óxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, en particular del grupo que consiste en óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio, y óxido de magnesio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de hidruros de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, en particular del grupo que consiste en hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, e hidruro de calcio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de amidas de metales alcalinos, en particular del grupo que consiste en amida de litio, amida de sodio, y amida de potasio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, en particular del grupo que consiste en carbonato de litio y carbonato de calcio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de bicarbonatos de metales alcalinos, y preferentemente es bicarbonato de sodio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de alquilos de metales alcalinos, en particular del grupo que consiste en metililitio, butililitio, y fenililitio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de haluros de alquilmagnesio, y preferentemente es cloruro de metilmagnesio.

En otra realización particularmente preferente, la base se selecciona de alcoholatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, en particular del grupo que consiste en metanolato de sodio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, terc-butanolato de potasio y dimetoximagnesio.

En otra realización particularmente preferente, la base es una amina terciaria, en particular trimetamina, trietilamina, diisopropiletilamina, o N-metilpiperidina.

En otra realización particularmente preferente, la base es una piridina que incluye piridinas sustituidas tales como colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina.

En otra realización particularmente preferente, la base es una amina bicíclica.

En otra realización particularmente preferente, la base es amoníaco.

En otra realización particularmente preferente, la base es una amina primaria, en particular etilamina.

En una realización mucho más preferente del proceso A de la invención, el agente barredor de HCl es hidróxido de potasio o uno cualquiera de los carbonatos definidos más arriba.

Las bases pueden utilizarse en cantidades equimolares, en exceso o, cuando corresponda, como solventes.

En otra realización preferente, el agente barredor de HCl comprende al menos un tampón.

En una realización particularmente preferente, el tampón es acetato de sodio anhidro o formiato de amonio anhidro.

En otra realización preferente, el agente barredor de HCl comprende un precursor de un líquido iónico.

En una realización particularmente preferente, el precursor del líquido iónico es un compuesto de imidazol, que forma un líquido iónico después de haber reaccionado con el HCl, que se libera en la reacción de hidrogenación/deshalogenación. Una fase orgánica no polar que comprende el compuesto de piridazinamina deseado puede separarse fácilmente del líquido iónico recién formado.

Como ya se indicó más arriba, cualquier catalizador de hidrogenación conocido en la técnica puede utilizarse para la etapa de reacción (iv), en particular catalizadores de hidrogenación heterogéneos.

Los catalizadores de hidrogenación preferentes incluyen platino, paladio, rodio, rutenio, níquel, o cobalto en vehículos tales como carbono.

En una realización preferente del proceso A de la presente invención, el catalizador de hidrogenación se selecciona del grupo que consiste en platino o paladio en un vehículo, níquel Raney, y cobalto Raney, y preferentemente es platino o paladio sobre carbono.

Opcionalmente, el catalizador puede estar dopado con azufre o selenio. Esto puede mejorar la selectividad del catalizador.

En una realización particularmente preferente, el catalizador de hidrogenación es paladio o platino sobre carbono, en donde el contenido de paladio o platino

preferentemente está en el intervalo de 0,1 a 15 % en peso, más preferentemente de 0,5 a 10 % en peso en base al material del vehículo.

En otra realización particularmente preferente, la cantidad de paladio o platino utilizada es de 0,001 a 1 % en peso, preferentemente de 0,01 a 0,1 % en peso en base al material de partida.

En una realización particularmente preferente, el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono, en donde el contenido de paladio preferentemente está en el intervalo de 0,1 a 15 % en peso, más preferentemente de 0,5 a 10 % en peso en base al material del vehículo. Además, es particularmente preferente que la cantidad de paladio utilizada en la etapa de reacción (iv) sea de 0,001 a 1 % en peso, preferentemente de 0,01 a 0,1 % en peso en base al material de partida. Es especialmente preferente que se utilice Pd/C al 10% en cantidad de 0,01 a 0,1 % en peso en base a la cantidad del material de partida.

En otra realización particularmente preferente, el catalizador de hidrogenación es platino sobre carbono, en donde el contenido de platino preferentemente es de 0,1 a 15 % en peso, más preferentemente de 0,5 a 10 % en peso en base al material del vehículo. Además, es particularmente preferente que la cantidad de platino utilizada en la etapa de reacción (iv) sea de 0,001 a 1, preferentemente de 0,01 a 0,1 % en peso en base al material de partida. Es especialmente preferente que se utilice Pt/C al 10% en cantidad de 0,01 a 0,1 % en peso en base a la cantidad del material de partida.

En la hidrogenación por lotes, el catalizador preferentemente se utiliza en forma de un polvo. En una hidrogenación continua, el catalizador utilizado en el carbono del material portador es platino o paladio.

Después de un ciclo de reacción, el catalizador puede filtrarse y reutilizarse sin pérdida apreciable de actividad.

Con respecto a los materiales de partida de la etapa de reacción (iv), se enfatiza que puede utilizarse o bien (a) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) una mezcla de (a) y (b).

En una realización preferente del proceso A, se utiliza una mezcla de (a) y (b).

El sustituyente R¹ en los compuestos de fórmulas IVa, IVb, y V preferentemente se selecciona del grupo que consiste en CH₃, CH₂CH₃, y CH₂OCH₃.

En una realización preferente del proceso A, R¹ en los compuestos de fórmulas IVa, IVb, y V es CH₂CH₃.

En una realización particularmente preferente del proceso A, se utiliza una mezcla de (a) y (b), y R^1 en los compuestos de fórmulas IVa, IVb, y V se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y CH_2OCH_3 , y preferentemente es CH_2CH_3 .

Las condiciones de reacción suaves son preferentes para la etapa de reacción (iv).

En una realización preferente, la presión de hidrógeno aplicada está en el intervalo de 0,1 a 10 bares, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 1 bar, más preferentemente en el intervalo de 0,1 a 0,5 bar. Las presiones más altas en el intervalo de 0,6 bar a 10 bares, preferentemente 1 bar a 5 bares pueden ser ventajosas si el material de partida contiene impurezas en una cantidad de más de 2 % en peso o más de 5 % en peso.

En una realización preferente, la temperatura de reacción se mantiene dentro de un intervalo de 20 a 100 °C, preferentemente en el intervalo de 20 a 65°C. Es preferente que la mezcla de reacción se caliente hasta 30 hasta 40°C después de que el reactor de presión, en donde la reacción preferentemente se lleva a cabo, se llene con hidrógeno. Sin embargo, como la reacción de hidrogenación es exotérmica, puede requerirse enfriar la mezcla de reacción después para mantener la temperatura preferentemente por debajo de 60°C. Se prefiere particularmente una temperatura de reacción en el intervalo de 50 a 60°C.

Los tiempos de reacción pueden variar en un amplio intervalo. Los tiempos de reacción preferentes están en el intervalo de 1 hora a 12 horas, preferentemente en el intervalo de 3 horas a 6 horas, por ejemplo 4 o 5 horas.

Los solventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos y agua tal como pentano, hexano, ciclohexano y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol; alcandioles C_2 - C_4 , tales como etilenglicol o propilenglicol; éter alcanos tales como dietilenglicol; ésteres carboxílicos tales como acetato de etilo; N-metilpirrolidona; dimetilformamida; y éteres, incluidos los éteres cíclicos y de cadena abierta, especialmente éter dietílico, metil-terc-butil-éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano, ciclopentilmetilméter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, y 2-metiltetrahidrofurano, en particular tetrahidrofurano, MTBE, y 2-metiltetrahidrofurano. También se pueden usar mezclas de dichos solventes.

Los solventes preferentes son solventes próticos, preferentemente alcoholes primarios seleccionados del grupo que consiste en tal como metanol, etanol, n-

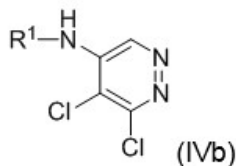
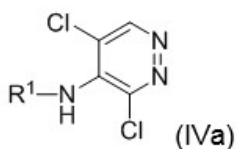
propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol.

En una realización preferente, el solvente es un alcohol C₁-C₄, en particular etanol.

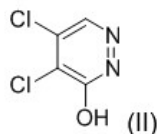
Como se ha expuesto anteriormente, el proceso A puede comprender no solo la etapa de reacción (iv), sino también otras etapas de reacción de la secuencia de reacciones descrita anteriormente.

En particular, el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (iii) y opcionalmente también la etapa (ii), en donde las etapas (ii) y (iii) pueden llevarse a cabo en forma separada o juntas como las etapas (ii) + (iii) en una reacción de un solo paso. Además, el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (i). Además, debe entenderse que el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (v).

En una realización del proceso A, el proceso además comprende las etapas de reacción (ii) + (iii), es decir la etapa de preparar (a) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) la mezcla de (a) y (b)



en una reacción de un solo paso que comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con POCl₃, y

hacer reaccionar el producto de reacción bruto resultante con un compuesto de amina R¹-NH₂ o una sal del mismo,

en donde R¹ es H, alquilo C₁-C₂, o alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂.

Como se indicó más arriba, la reacción de un solo paso es ventajosa, ya que el compuesto intermedio obtenido de tricloropiridazina de fórmula III, que es irritante, no tiene que aislarse.

Debe entenderse que (a) o (b) o una mezcla de (a) y (b) puede obtenerse en las etapas (ii) + (iii).

En una realización preferente, se obtiene una mezcla de (a) y (b).

El sustituyente R^1 en los compuestos de fórmulas IVa e IVb, y el compuesto de amina R^1-NH_2 preferentemente se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y CH_2OCH_3 .

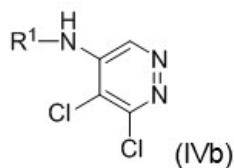
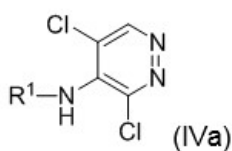
En una realización preferente, R^1 en los compuestos de fórmulas IVa e IVb, y el compuesto de amina R^1-NH_2 es CH_2CH_3 .

En una realización particularmente preferente, se obtiene una mezcla de (a) y (b), y R^1 en los compuestos de fórmulas IVa y IVb, y el compuesto de amina R^1-NH_2 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y CH_2OCH_3 , y preferentemente es CH_2CH_3 .

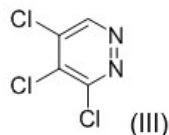
Debe entenderse que el compuesto de fórmula II también puede estar presente en forma de su tautómero de piridazona.

Las condiciones de reacción para la etapas (ii) y (iii), que se realizan posteriormente en la reacción de un solo paso según lo definido más arriba, sin aislar el compuesto intermedio obtenido de fórmula III, se definen con mayor detalle a continuación.

En una realización alternativa del proceso A, el proceso además comprende la etapa de reacción (iii), es decir la etapa de preparar (a) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) la mezcla de (a) y (b)



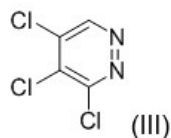
mediante la reacción de un compuesto de tricloropiridazina de fórmula III



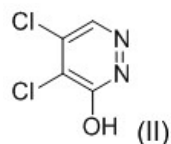
con un compuesto de amina R^1-NH_2 o una sal del mismo,

en donde R^1 es H, alquilo C_1-C_2 , o alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 ,

y en donde el proceso además comprende opcionalmente la etapa de reacción (ii), es decir la etapa de preparar el compuesto de tricloropiridazina de fórmula III



mediante la reacción de un compuesto de fórmula II



con POCl_3 .

De acuerdo a la presente realización, se aísla el compuesto de fórmula III, que puede realizarse por ejemplo por precipitación.

Debe entenderse que (a) o (b) o una mezcla de (a) y (b) puede obtenerse en las etapas (iii).

En una realización preferente, se obtiene una mezcla de (a) y (b).

El sustituyente R^1 en los compuestos de fórmulas IVa e IVb, y el compuesto de amina $\text{R}^1\text{-NH}_2$ preferentemente se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y CH_2OCH_3 .

En una realización preferente, R^1 en los compuestos de fórmulas IVa e IVb, y el compuesto de amina $\text{R}^1\text{-NH}_2$ es CH_2CH_3 .

En una realización particularmente preferente, se obtiene una mezcla de (a) y (b), y R^1 en los compuestos de fórmulas IVa y IVb, y el compuesto de amina $\text{R}^1\text{-NH}_2$ se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y CH_2OCH_3 , y preferentemente es CH_2CH_3 .

Como ya se indicó más arriba, debe entenderse que el compuesto de fórmula II también puede estar presente en forma de su tautómero de piridazona.

Las condiciones de reacción para la etapas (ii) y (iii), que también se aplican a la situación, en donde las etapas se realizan como las etapas (ii) + (iii) en una reacción de un solo paso se definen de aquí en adelante.

Las condiciones de reacción para la etapa (ii) son preferentemente las siguientes.

En una realización preferente de la etapa de reacción (ii), se utiliza en exceso POCl_3 .

En otra realización preferente, se utiliza POCl_3 en una cantidad de al menos 1,5 mol por mol del compuesto de fórmula II.

En una realización particularmente preferente, se utiliza POCl_3 en una cantidad

de 1,5 a 2,0 mol por mol del compuesto de fórmula II.

En otra realización particularmente preferente, se utiliza POCl_3 en una cantidad de más de 2,0 a 10 mol por mol del compuesto de fórmula II, preferentemente en una cantidad de 4,0 a 6,0 mol, en particular en una cantidad de 4,8 a 5,2 mol por mol del compuesto de fórmula II.

En aún otra realización particularmente preferente, se utiliza POCl_3 como solvente para la etapa de reacción (ii).

Es preferente que la etapa de reacción (ii) se lleve a cabo en ausencia de un solvente.

Es además preferente que la reacción se lleve a cabo en una atmósfera de gas protector, por ejemplo bajo nitrógeno.

La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de 60 °C a 130 °C, preferentemente en el intervalo de 100 °C a 125 °C.

Los tiempos de reacción pueden variar en un amplio intervalo, y preferentemente están en un intervalo de 1 hora a 24 horas, preferentemente en el intervalo de 1 hora a 5 horas, más preferentemente en el intervalo de 1 hora a 2 horas.

Después de la reacción, el exceso de POCl_3 puede eliminarse a presión reducida. Posteriormente, preferentemente se añade agua a la mezcla de reacción cuando se enfría para que la temperatura preferentemente no supere los 30°C.

El compuesto de tricloropiridazina de fórmula III se puede aislar como un precipitado de la fase acuosa, o transfiriendo el compuesto de fórmula III a una fase orgánica, y eliminando el solvente orgánico.

Los solventes orgánicos preferentes a este respecto incluyen diclorometano, isobutanol, acetato de etilo y acetato de butilo, en particular acetato de butilo.

Con respecto a la preparación y aislamiento del compuesto de tricloropiridazina de fórmula III, se hace referencia por ejemplo a los documentos WO 2013/004984, WO 2014/091368, WO 99/64402, WO 2002/100352, y Russian Journal of Applied Chemistry, Volumen 77, N.º 12, 2004, páginas 1997-2000.

Si se lleva a cabo el procedimiento de reacción de un solo paso según lo definido más arriba, la etapa de aislamiento del compuesto de tricloropiridazina de fórmula III puede omitirse. En cambio, la tricloropiridazina se transfiere a una fase orgánica y se usa directamente en la siguiente etapa de reacción.

Los solventes orgánicos preferentes a este respecto incluyen diclorometano, isobutanol, acetato de etilo y acetato de butilo, en particular acetato de butilo. La fase orgánica puede lavarse opcionalmente con una solución de hidróxido de sodio

en agua (por ejemplo, una solución acuosa de NaOH al 10%) y/o agua antes de su uso posterior.

Las condiciones de reacción para la etapa (iii) son preferentemente las siguientes.

Dependiendo del sustituyente R^1 , el compuesto de amina R^1-NH_2 puede estar en forma gaseosa o líquida o sólida. Si el compuesto de amina R^1-NH_2 está en forma gaseosa, puede proporcionarse como una solución o como un gas.

Un compuesto de amina se prefiere particularmente etilamina como ya se indicó más arriba.

Los solventes adecuados incluyen solventes próticos, agua o alcoholes C_1-C_4 tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, especialmente etanol.

En una realización preferente, el solvente, en donde se proporciona el compuesto de amina R^1-NH_2 , es agua. Las concentraciones adecuadas están en el intervalo de 10 a 100% en peso en base al peso total de la solución, preferentemente en el intervalo de 40 a 90% en peso, más preferentemente de 60 a 80%, mucho más preferentemente de 66 a 72% en peso.

En una realización particularmente preferente, el compuesto de amina R^1-NH_2 es etilamina y se proporciona como una solución en agua con una concentración en el intervalo de 60 a 80% en base al peso total de la solución, preferentemente 66 a 72% en peso.

Un hallazgo sorprendente de la presente invención es que la presencia de agua en la mezcla de reacción no afecta negativamente los rendimientos de la etapa de reacción (iii).

En otra realización preferente, el compuesto de amina R^1-NH_2 se proporciona en forma gaseosa y se introduce en la mezcla de reacción mediante burbujeo en el solvente, en donde se debe realizar la etapa de reacción (iii), y en donde el compuesto de tricloropiridazina de fórmula III ya puede estar disuelto. A este respecto, los solventes preferentes incluyen solventes próticos, alcoholes primarios seleccionados del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol. Se prefiere especialmente el etanol como solvente. Además, los solventes preferentes, en donde el compuesto de amina gaseosa R^1-NH_2 puede disolverse para la etapa de reacción (iii), generalmente incluyen tolueno, THF y etanol.

Se prefiere usar un exceso del compuesto de amina R^1-NH_2 .

En una realización preferente, el compuesto de amina R^1-NH_2 se utiliza en una

cantidad de 1,5 a 10 mol por mol del compuesto de fórmula III, preferentemente en una cantidad de 2,0 a 6,0 mol, en particular en una cantidad de 2,0 a 3,0 mol por mol del compuesto de fórmula III.

Los solventes adecuados para la reacción incluyen agua e hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y clorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol; alcandioles C₂-C₄, tal como etilenglicol o propilenglicol; éter alcanos tales como dietilenglicol; ésteres carboxílicos tales como acetato de etilo; N-metilpirrolidona; dimetilformamida; y éteres, incluidos los éteres cíclicos y de cadena abierta, especialmente éter dietílico, metil-terc-butil-éter (MTBE), 2-metoxi-2-metilbutano, ciclopentilmetiléter, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, y 2-metiltetrahydrofurano, en particular tetrahydrofurano, MTBE, y 2-metiltetrahydrofurano. También se pueden usar mezclas de dichos solventes.

Es particularmente preferente que la reacción se lleve a cabo en una mezcla de los solventes, en los que se proporcionan los materiales de partida, por ejemplo una mezcla de agua y butilacetato.

Alternativamente, es particularmente preferente que la reacción se lleve a cabo en solventes próticos preferentemente alcoholes seleccionados del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, especialmente etanol, en particular si se proporciona el compuesto de amina en forma gaseosa. La etapa de reacción (iii) luego se realizará en este solvente prótico, y, opcionalmente, también la etapa de reacción etapa (iv) puede realizarse directamente después en una reacción de un solo paso, opcionalmente donde el exceso del compuesto de amina se utiliza como el agente barredor de HCl.

La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas en el intervalo de 0°C a 140°C, preferentemente en un intervalo de 25°C a 60°C, más preferentemente en un intervalo de 30°C a 50°C.

En relación con el compuesto de amina R¹-NH₂ como se define en la presente memoria, especialmente donde el compuesto de amina R¹-NH₂ es etilamina, son particularmente preferidas las siguientes temperaturas de reacción.

En una realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C o menor.

En otra realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 80 °C o menor.

En otra realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 70 °C o menor.

En otra realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 60 °C o menor.

En una realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

En otra realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 80 °C.

En otra realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 70 °C.

En otra realización, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 60 °C.

En una realización preferente, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 20 °C a 80 °C.

En otra realización preferente, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 20 °C a 70 °C.

En otra realización preferente, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 20 °C a 60 °C.

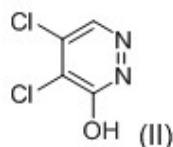
En una realización particularmente preferente, la etapa de reacción (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C a 60 °C.

Los tiempos de reacción varían en un amplio intervalo, por ejemplo en un intervalo de 1 hora a 4 días. Preferentemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 1 hora a 24 horas, en particular de 1 hora a 12 horas. Más preferentemente, el tiempo de reacción está en el intervalo de 1 hora a 5 horas, preferentemente de 3 horas a 4 horas.

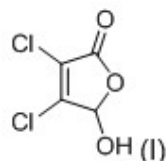
En relación con la etapa de reacción (iii), también se hace referencia al documento US 4.728.355.

Como ya se indicó más arriba, el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (i) para proporcionar el compuesto de fórmula II.

En una realización del proceso A, el proceso comprende además de las etapas (ii) y (iii), realizadas en forma separada o como una reacción de un solo paso, también la etapa (i), es decir el proceso además comprende la etapa de preparar el compuesto de fórmula II



mediante la reacción de ácido mucoclórico I



con hidrazina o una sal del mismo.

Las condiciones de reacción para la etapa (iii) son preferentemente las siguientes.

Los reactantes preferentemente se proporcionan en cantidades similares, por ejemplo en una relación molar de 1,5:1 a 1:1,5, preferentemente en cantidades equimolares.

La hidrazina preferentemente se proporciona en forma de una sal, preferentemente como sulfato de hidrazina.

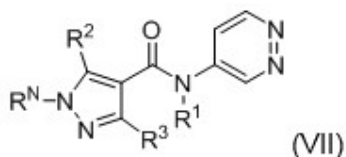
Los solventes adecuados incluyen solventes próticos tales como agua.

La mezcla de reacción se calienta previamente hasta 100°C, hasta que se forma un precipitado.

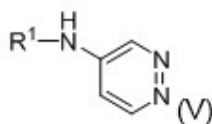
Para más detalles, se hace referencia al documento US 4.728.355.

Como ya se indicó más arriba, el proceso A además puede comprender opcionalmente la etapa (v).

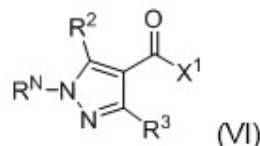
En una realización del proceso A, el proceso además comprende la etapa (v), es decir el proceso además comprende la etapa de convertir el compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo en un compuesto de fórmula VII o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



mediante la reacción del compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



con un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



en donde R¹ es H, alquilo C₁-C₂, o alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,

y en donde

R² es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, o alquinilo C₂-C₁₀, en donde los 3 últimos radicales mencionados pueden estar sin sustituir, pueden estar parcialmente o completamente halogenados o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^x, o

OR^a, SR^a, C(Y)R^b, C(Y)OR^c, S(O)R^d, S(O)₂R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀ o fenilo, en donde los cinco últimos radicales mencionados pueden estar sin sustituir o pueden llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x;

R³ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, o alquinilo C₂-C₁₀, en donde los 3 últimos radicales mencionados pueden estar sin sustituir, pueden estar parcialmente o completamente halogenados o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^x, o

OR^a, SR^a, C(Y)R^b, C(Y)OR^c, S(O)R^d, S(O)₂R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀ o fenilo, en donde los cinco últimos radicales mencionados pueden estar sin sustituir o pueden llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de los radicales R^y y R^x;

R^N es H, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, o alquinilo C₂-C₁₀, en donde los tres últimos radicales mencionados pueden estar sin sustituir, pueden estar parcialmente o completamente halogenados o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^x, o

OR^a, SR^a, C(Y)R^b, C(Y)OR^c, S(O)R^d, S(O)₂R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, S(O)_mNR^eR^f, C(Y)NRⁱNR^eR^f, alquilen C₁-C₅-OR^a, alquilen C₁-C₅-CN, alquilen C₁-C₅-C(Y)R^b, alquilen C₁-C₅-C(Y)OR^c, alquilen C₁-C₅-NR^eR^f, alquilen C₁-C₅-C(Y)NR^gR^h, alquilen C₁-C₅-S(O)_mR^d, alquilen C₁-C₅-S(O)_mNR^eR^f, alquilen C₁-C₅-NRⁱNR^eR^f, heterociclilo, hetarilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, heterociclil-alquilo C₁-C₅, hetaril-alquilo C₁-C₅, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₅,

cicloalquenilo C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₅, fenil-alquilo C₁-C₅, o fenilo, en donde los anillos de los diez últimos radicales mencionados pueden estar sin sustituir o pueden llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes idénticos o diferentes R^y;

y en donde

R^a, R^b, R^c independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₄, fenilo, hetarilo, fenil-alquilo C₁-C₄, y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el anillo en los seis últimos radicales mencionados puede estar sin sustituir o puede llevar 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente entre sí, se seleccionan de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

R^d se selecciona de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₄, fenilo, hetarilo, fenil-alquilo C₁-C₄, y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el anillo en los seis últimos radicales mencionados puede estar sin sustituir o puede llevar 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que independientemente entre sí se seleccionan de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

R^e, R^f independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, haloalquilcarbonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₄, heterocicililcarbonilo, heterocicililsulfonilo, fenilo, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo, hetarilo, hetarilcarbonilo, hetarilsulfonilo, fenil-alquilo C₁-C₄, y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el anillo en los doce últimos radicales mencionados puede estar sin sustituir o pueden llevar 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que, independientemente entre sí, se seleccionan de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄; o

R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5-6 miembros, que pueden llevar un heteroátomo adicional que se selecciona de O, S y N como un átomo de miembro anular y en donde el heterociclo puede estar sin sustituir o puede llevar 1, 2, 3, 4, o 5

sustituyentes que independientemente entre sí se seleccionan de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

R^g, R^h independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁-C₄, fenilo, hetarilo, fenil-alquilo C₁-C₄, y hetaril-alquilo C₁-C₄, en donde el anillo en los seis últimos radicales mencionados puede estar sin sustituir o puede llevar 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que independientemente entre sí se seleccionan de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

Rⁱ se selecciona de H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, fenilo, y fenil-alquilo C₁-C₄, en donde el anillo fenilo en los dos últimos radicales mencionados puede estar sin sustituir o puede llevar 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes que independientemente entre sí se seleccionan de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄;

R^x se selecciona de CN, NO₂, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, alquilcarbonilo C₁-C₁₀, haloalquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, haloalcoxycarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 7 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, cicloalcoxi C₃-C₆, heterocicililoxi de 3 a 6 miembros, y fenoxi, en donde los 7 últimos radicales mencionados pueden estar sin sustituir o pueden llevar 1, 2, 3, 4, o 5 radicales R^y;

R^y se selecciona de halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, alquilcarbonilo C₁-C₄, haloalquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, haloalcoxycarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, y alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄;

y en donde

Y es O o S; y

m es 0, 1 o 2;

y en donde

X¹ es un grupo saliente, que preferentemente se selecciona de halógeno, N₃, p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi.

En una realización preferente,

R^1 es CH_2CH_3 ;

R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que puede estar sin sustituir, o puede estar parcialmente o completamente halogenado;

R^3 es H;

y

R^N es un grupo $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$

en donde

R^4 se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que puede estar sin sustituir, puede estar parcialmente o completamente halogenado, o puede llevar 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^x , en donde R^x se selecciona de CN y $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y

cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, que puede estar sin sustituir o puede llevar 1, 2, o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^y , en donde R^y se selecciona de halógeno, CN y $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y

R^5 se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que puede estar sin sustituir, puede estar parcialmente o completamente halogenados, o puede llevar 1 o 2 sustituyentes idénticos o diferentes R^x , en donde R^x se selecciona de CN y $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y

cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, que puede estar sin sustituir o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^y , en donde R^y se selecciona de halógeno, CN y $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo saturado, no aromático, de 3 a 12 miembros, puede estar parcialmente o completamente sustituido por R^j , en donde R^j se selecciona de halógeno, CN, y $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y

R^6 es H;

y

X^1 es un grupo saliente, que preferentemente se selecciona de halógeno, N_3 , p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y particularmente preferentemente es cloro.

En una realización más preferente, R^N es $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$, y

R^1 es CH_2CH_3 ; y

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es CH_3 , R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R^3 es H, R^4 es CF_3 , R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R_3 es H, R^4 es $CH(CH_3)_2$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R_3 es H, R^4 es $CHFCH_3$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R_3 es H, R^4 es $1-CN-cC_3H_4$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

R^2 es CH_3 , R_3 es H, R^4 es $1-C(O)NH_2-cC_3H_4$, R^5 es CH_3 y R^6 es H; o

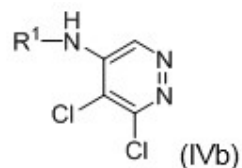
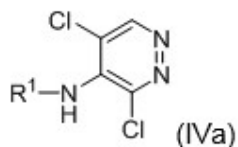
R^2 es CH_3 , R_3 es H, R^4 y R^5 juntos son $CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2$, y R^6 es H; y

X^1 es un grupo saliente, que preferentemente se selecciona de halógeno, N_3 , p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y particularmente preferentemente es cloro.

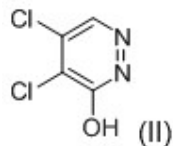
Con respecto a las condiciones de reacción para la etapa (v), se hace referencia a los documentos WO 2009/027393 y WO 2010/034737.

A continuación, se proporcionan realizaciones preferentes con respecto al proceso B de la invención. Debe entenderse que las realizaciones preferentes mencionadas anteriormente y las aún por ilustrar a continuación del proceso B de la invención deben entenderse como preferentes solas o en combinación entre sí.

Como ya se indicó más arriba, la presente invención se refiere en un segundo aspecto al proceso B para preparar (a) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) una mezcla de (a) y (b)



en una reacción de un solo paso que comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con $POCl_3$, y

hacer reaccionar el producto de reacción bruto resultante con un compuesto de amina R^1-NH_2 o una sal del mismo,

en donde R^1 es H, alquilo C_1-C_2 , o alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 .

La etapa de reacción subyacente al proceso B corresponde a las etapas (ii) + (iii) en la secuencia de reacciones anterior.

Como se indicó más arriba, la reacción de un solo paso es ventajosa, ya que el producto intermediario obtenido compuesto de tricloropiridazina de fórmula III, que es

irritante, no tiene que aislarse.

Como ya se indicó más arriba, debe entenderse que el compuesto de fórmula II también puede estar presente en forma de su tautómero de piridazona.

Debe entenderse que (a) o (b) o una mezcla de (a) y (b) pueden obtenerse en las etapas (ii) + (iii).

En una realización preferente, se obtiene una mezcla de (a) y (b).

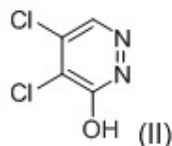
El sustituyente R^1 en los compuestos de fórmulas IVa e IVb, y el compuesto de amina R^1-NH_2 preferentemente se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y CH_2OCH_3 .

En una realización preferente, R^1 en los compuestos de fórmulas IVa e IVb, y el compuesto de amina R^1-NH_2 es CH_2CH_3 .

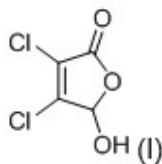
En una realización particularmente preferente, una mezcla de (a) y (b) se obtiene, y R^1 en los compuestos de fórmulas IVa y IVb, y el compuesto de amina R^1-NH_2 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , y CH_2OCH_3 , y preferentemente es CH_2CH_3 .

Las condiciones de reacción para la etapas (ii) y (iii), que se realizan posteriormente en la reacción de un solo paso según lo definido más arriba, sin aislar el compuesto intermedio obtenido de fórmula III, ya se han proporcionado más arriba.

En una realización preferente del proceso B, el proceso además comprende la etapa (i), es decir la etapa de preparar el compuesto de fórmula II



mediante la reacción de ácido mucoclórico (I)

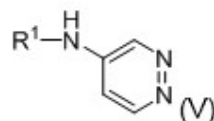


con hidrazina o una sal del mismo.

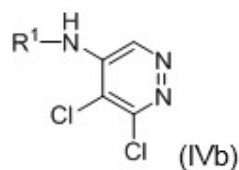
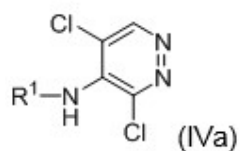
Las condiciones de reacción para esta etapa de reacción (i) ya se han proporcionado más arriba.

En otra realización preferente del proceso B, el proceso además comprende la etapa (iv), es decir la etapa de convertir (a) el compuesto de dicloropiridazina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) el compuesto de dicloropiridazina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c)

la mezcla de (a) y (b) en un compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



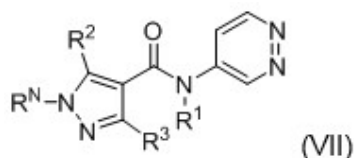
mediante la reacción de (a) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) la mezcla de (a) y (b)



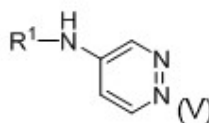
con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación,

en donde R¹ es según lo definido más arriba;

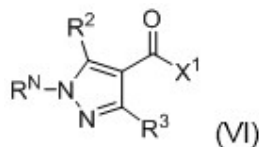
y en donde el proceso además comprende opcionalmente la etapa (v), es decir la etapa de convertir el compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo en un compuesto de fórmula VII o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



mediante la reacción del compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



con un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



en donde R¹ es según lo definido más arriba, y

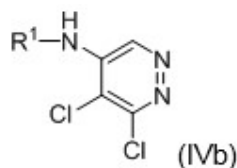
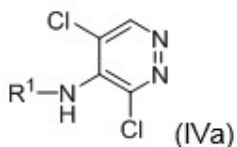
en donde R², R³, Rⁿ, y X¹ son según lo definido más arriba.

Las realizaciones preferentes y las condiciones de reacción para las etapas de

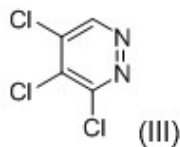
reacción (iv) y (v) ya se han proporcionado más arriba en conexión con el proceso A.

A continuación, se proporcionan realizaciones preferentes con respecto al proceso C de la invención. Debe entenderse que las realizaciones preferentes mencionadas anteriormente y las aún por ilustrar a continuación del proceso C de la invención deben entenderse como preferentes solas o en combinación entre sí.

Como ya se indicó más arriba, la presente invención se refiere en un tercer aspecto al proceso C para preparar (a) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) una mezcla de (a) y (b)

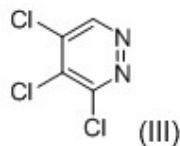


que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de tricloropiridazina de fórmula III

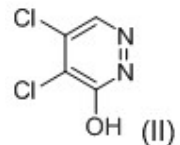


con un compuesto de amina R¹-NH₂ o una sal del mismo,
en donde R¹ es CH₂CH₃,

y en donde el proceso además comprende opcionalmente la etapa de preparar el compuesto de tricloropiridazina de fórmula III



mediante la reacción de un compuesto de fórmula II



con POCl₃.

La etapa de reacción subyacente al proceso C contempla la etapa (iii) en la secuencia de reacciones anterior, y opcionalmente en forma adicional la etapa (ii) como una etapa separada.

Sorprendentemente, se ha descubierto que pueden obtenerse rendimientos particularmente altos en la etapa de reacción (iii), si se usa etilamina como compuesto de amina R^1-NH_2 . Además, no es necesaria una elaboración laboriosa.

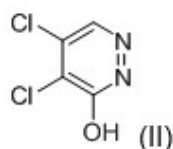
Como ya se indicó más arriba, debe entenderse que el compuesto de fórmula II también puede estar presente en la forma de su tautómero de piridazona.

Debe entenderse que (a) o (b) o una mezcla de (a) y (b) pueden obtenerse en la etapa (iii).

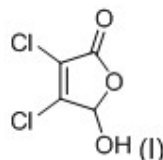
En una realización preferente, se obtiene una mezcla de (a) y (b).

Las condiciones de reacción para las etapas (ii) y (iii), que se realizan en forma separada de acuerdo al proceso C, ya se han proporcionado más arriba.

En una realización preferente del proceso C, el proceso además comprende la etapa (i), es decir la etapa de preparar el compuesto de fórmula II



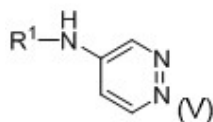
mediante la reacción de ácido mucoclórico (I)



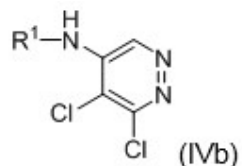
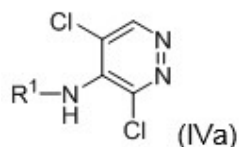
con hidrazina o una sal del mismo.

Las condiciones de reacción para esta etapa de reacción (i) ya se han proporcionado más arriba.

En otra realización preferente del proceso C, el proceso además comprende la etapa (iv), es decir la etapa de convertir (a) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) la mezcla de (a) y (b) en un compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



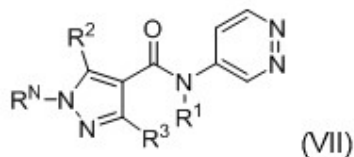
mediante la reacción de (a) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (b) el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo, o (c) la mezcla de (a) y (b)



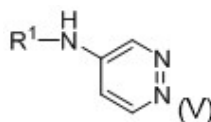
con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación,

en donde R¹ es según lo definido más arriba;

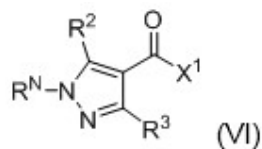
y en donde el proceso además comprende opcionalmente la etapa (v), es decir la etapa de convertir el compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo en un compuesto de fórmula VII o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



mediante la reacción del compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



con un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



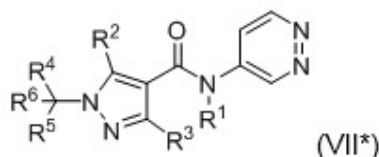
en donde R¹ es según lo definido más arriba, y

en donde R², R³, R^N, y X¹ son según lo definido más arriba.

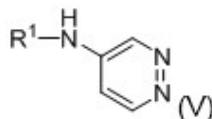
Las realizaciones preferentes y las condiciones de reacción para las etapas de reacción (iv) y (v) ya se han proporcionado más arriba en conexión con el proceso A.

A continuación, se proporcionan realizaciones preferentes con respecto al proceso D de la invención. Debe entenderse que las realizaciones preferentes mencionadas anteriormente y las aún por ilustrar a continuación del proceso D de la invención deben entenderse como preferentes solas o en combinación entre sí.

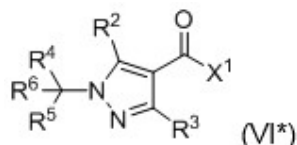
Como ya se indicó más arriba, la presente invención se refiere en otro aspecto a un proceso D para la preparación de un compuesto de fórmula VII* o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de piridazinamina de fórmula V o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo



con un compuesto de fórmula VI* o un estereoisómero, sal, tautómero, o N-óxido del mismo



en donde

R¹ es CH₂CH₃; y en donde

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CF₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CH(CH₃)₂, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es CHFCH₃, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-CN-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ es 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ es CH₃ y R⁶ es H; o

R² es CH₃, R₃ es H, R⁴ y R⁵ juntos son CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, y R⁶ es H;

y en donde

X¹ es un grupo saliente, que preferentemente se selecciona de halógeno, N₃, p-nitrofenoxi, y pentafluorofenoxi, y particularmente preferentemente es cloro.

La etapa de reacción subyacente al proceso D está contemplada por la etapa (v) de la secuencia de reacciones anterior.

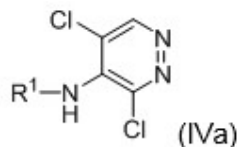
En una realización preferente, el proceso además comprende la etapa (iv) de la secuencia de reacciones.

En una realización más preferente, el proceso además comprende la etapa (iii) y opcionalmente también la etapa (ii), en donde las etapas (ii) y (iii) pueden llevarse a cabo en forma separada a través del asilamiento del compuesto de fórmula III, o juntas en una reacción de un solo paso.

En una realización aún más preferente, el proceso comprende la etapa (i).

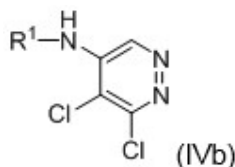
Más detalles sobre las etapas (i), (ii), (iii), y (iv) se han proporcionado anteriormente.

Como ya se indicó más arriba, la presente invención se refiere en otro aspecto a un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo;



en donde R¹ es CH₂CH₃;

o un compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo,



en donde R¹ es CH₂CH₃.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una mezcla del compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo y el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo según lo definido más arriba, es decir en donde R¹ es en cada caso CH₂CH₃.

Estos compuestos son materiales de partida valiosos para la preparación de 4-etilamino-piridazina, que, por sí misma, puede convertirse, por ejemplo, en compuestos de 4-pirazol-N-piridazinamida de fórmula VII activos a nivel pesticida.

Típicamente, la mezcla del compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo y el compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo según lo definido más arriba, es decir en donde R¹ es en cada caso CH₂CH₃ puede obtenerse mediante los procesos B o C como se describe en este documento. La mezclas se pueden separar en los componentes (a) compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo as y (b) compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo mediante técnicas de separación conocidas por una persona experta, por ejemplo, mediante cromatografía en columna. Sin embargo, la separación de los dos componentes no es necesaria para la preparación del compuesto de piridazinamina de fórmula V, ya que ambos componentes son materiales de partida adecuados para la reacción de

deshalogenación/hidrogenación.

En la mezcla, los componentes (a) compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVa o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo as y (b) compuesto de dicloropiridazinamina de fórmula IVb o una sal, tautómero, o N-óxido del mismo pueden estar presentes en cualquier relación, preferentemente en un intervalo de relación en peso de 100:1 a 1:100, preferentemente 10:1 a 1:10, más preferentemente 5:1 a 1:5, mucho más preferentemente 2:1 a 1:2, particularmente preferentemente 1:1.

Ejemplos

I. Caracterización

La caracterización se puede realizar mediante cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masa acoplada (HPLC/MS), por RMN o por sus puntos de fusión.

HPLC: Agilent Extend 1,8 μ m C18 4,6 x 100 mm; fase móvil: A: agua + H₃PO₄ al 0,1%; B: acetonitrilo (MeCN) + H₃PO₄ al 0,1%; gradiente: 5-95% A en 10 minutos; 0-10 minutos es 5:95 A: B luego gradiente de 10-10,1 minutos a 95: 5 A: B Flujo: 1,2 ml / min en 10 minutos a 60°C.

min	A	B	Flujo	Presión (bar)
8	5	95	1,2	400
10	5	95	1,2	400
10,1	95	5	1,2	400

¹H-RMN: Las señales se caracterizan por desplazamiento químico (ppm) frente a tetrametilsilano, por su multiplicidad y por su integral (número relativo de átomos de hidrógeno proporcionados). Las siguientes abreviaturas se utilizan para caracterizar la multiplicidad de las señales: m = multiplete, q = cuarteto, t = triplete, d = doblete y s = singlete.

Las abreviaturas utilizadas son: h para hora/s, min para minuto/s y temperatura ambiente para 20-25°C.

II. Ejemplos de preparación

1. Preparación de una mezcla de 3,4-dicloro-5-etilaminopiridazina y 3,5-dicloro-4-etilaminopiridazina en un procedimiento de un solo paso a partir de 4,5-dicloro-3-hidroxipiridazina:

Se colocaron 200 g de 4,5-dicloro-3-hidroxipiridazina en un reactor a 20°C bajo N₂, y se añadió POCl₃ (930 g, 5 equivalentes) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante ~ 1 hora hasta que se

logró la conversión completa. Se eliminó el exceso de POCl_3 mediante destilación. Se dosificó la mezcla de reacción en 1200 g de H_2O controlando la temperatura a 30°C . Se añadió acetato de butilo (1200 g) y se agitó la mezcla bifásica durante 30 minutos a 30°C y luego se separaron las fases. Se usó otra porción de acetato de butilo (400 g) para lavar la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl al 10% y luego con H_2O .

A la mezcla de tricloropiridazina en acetato de butilo se añadió una solución de etilamina en agua con una concentración del 70% en peso de etilamina en base al peso total de la solución (234 g, 3 equivalentes) a 35°C . Se mantuvo la reacción a 45°C durante 3 horas (o hasta que se observase la conversión completa). Se separaron las fases a 40°C y la fase orgánica se lavó una vez con H_2O . Se extrajeron las fases acuosas combinadas una vez con acetato de butilo. Se destiló el acetato de butilo de las fases orgánicas combinadas (15 mbar, 35°C) para concentrar la mezcla de reacción. Durante este proceso, se precipitó el producto de la solución. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 10°C y el producto se separó por filtración. Luego se concentraron las aguas madre y se recristalizó el material bruto a partir de MTBE para aislar el resto del producto.

2. Preparación de 4-etilaminopiridazina:

Se disolvieron 600 g (3,09 mol) de una mezcla de 3,4-dicloro-5-etilaminopiridazina y 3,5-dicloro-4-etilaminopiridazina en EtOH (3,5 litros). Se añadieron 15 g (0,01 mol) de Pd/C al 10% y se purgó el reactor a presión con nitrógeno. Se presurizó el reactor a presión hasta 0,2 bares con H_2 y se calentó a 35°C . Dado que la reacción es exotérmica, se controló la temperatura a 55°C durante 4 horas. Después, se liberó la presión y se purgó el reactor con N_2 . Se filtró la mezcla de reacción a temperatura ambiente para eliminar el catalizador. El catalizador puede reutilizarse en el siguiente lote sin purificación.

En un segundo reactor, se preparó una mezcla de K_2CO_3 (1 kg) y 1 litro de EtOH. Se dosificó la mezcla de reacción en la solución de carbonato de potasio durante 60 minutos y se controló la temperatura a $20\text{-}25^\circ\text{C}$. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 3 horas. Se filtraron las sales producidas en el proceso. Se separó por destilación una porción del solvente de la mezcla de reacción y se añadió MTBE para precipitar la etilaminopiridazina pura (354 g, 91% de pureza, 85% de rendimiento).