



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609404-0 A2**

(22) Data de Depósito: 20/03/2006

(43) Data da Publicação: 06/04/2010
(RPI 2048)



* B R P I 0 6 0 9 4 0 4 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*

C07D 237/12 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 1-ÓXIDO DE 3,6-DICLOROPIRIDAZINA**

(30) Prioridade Unionista: 22/03/2005 JP 2005-082174,
22/03/2005 JP 2005-082175

(73) Titular(es): SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED

(72) Inventor(es): HARUMI NAKAGAWA, HIROYUKI KOMAI,
NORIAKI KUDO, TOSHIO KANEKO, YOSHIHISA TSUKAMOTO

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006305486 de 20/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/101058 de 28/09/2006

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 1-ÓXIDO DE 3,6-DICLOROPIRIDAZINA. A presente invenção refere-se a um processo para preparação de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina que consiste em reagir 3,6-dicloropiridazina com um anidrido de ácido e peróxido de hidrogênio de concentração 60% ou menos ou um composto de adição de peróxido de hidrogênio-uréia.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 1-ÓXIDO DE 3,6-DICLOROPIRIDAZINA**".

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se a um processo novo e simples para preparação de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina, útil como intermediário de síntese de uma substância fisiologicamente ativa.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

10 No documento não patentado 1, é descrito um processo em que 3,6-dicloropiridazina é reagido com ácido monoperftálico em éter para preparar 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Neste processo, no entanto, o rendimento de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina é 9,4% ou menos e o processo é insatisfatório como processo de preparação.

15 No documento não patentado 2, é descrito um processo em que 3,6-dicloropiridazina é reagido com ácido perbenzóico em clorofórmio para preparar 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Neste processo, entretanto, o tempo de reação é um longo período de tempo, como duas semanas, e, além disso, o rendimento de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina é de 50% ou menos, sendo assim um processo insatisfatório como processo de preparação.

20 No documento não patentado 3, é descrito um processo em que 3,6-dicloropiridazina é reagido com peróxido de hidrogênio a 74% e anidrido maléico em diclorometano para preparar 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Neste processo, no entanto, o tempo de reação é longo, como 7 dias, o rendimento de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina é de 50% e, além disso, peróxido de hidrogênio a 74% é dificilmente disponível, sendo, assim, o processo insatisfatório como processo de preparação.

30 No documento não patentado 4, é descrito um processo em que 3,6-dicloropiridazina é reagido com peróxido de hidrogênio a 90% e anidrido dicloro maléico em diclorometano para preparar 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Neste processo, 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina é obtido num rendimento de 86%. Entretanto, peróxido de hidrogênio a 90% é dificilmente disponível e seu manuseio é difícil, sendo, portanto, o processo insatisfatório

como processo de preparação.

Documento não patentado 1: Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1962, vol. 10, Nº 10, 989 - 992

Documento não patentado 2: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1962, vol. 82, Nº 2, 244 - 248.

Documento não patentado 3: Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 9, 1972, 351 - 354.

Documento não patentado 4: Synthesis, 1973, 495 - 496.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

10 PROBLEMA A SER RESOLVIDO PELA INVENÇÃO

Assim, é um objetivo da presente invenção fornecer um método simples de síntese com um alto rendimento em vista da importância de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina como um intermediário de síntese de uma substância fisiologicamente ativa.

15 MEIOS PARA RESOLVER O PROBLEMA

Os presentes inventores estudaram intensivamente para realizar o objetivo acima, e, em resultado disso, verificaram que 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode ser obtido em alto rendimento reagindo 3,6-dicloropiridazina com peróxido de hidrogênio com concentração de 60% ou menos ou um composto de adição de uréia- peróxido de hidrogênio (urea hydrogen peroxide addition compound, UHP) na presença de um anidrido de ácido apropriado para completar a presente invenção.

A saber, a presente invenção é:

(1) um processo para preparação de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina que consiste em reagir 3,6-dicloropiridazina com um anidrido de ácido e peróxido de hidrogênio com uma concentração de 60% ou menos ou um composto de adição uréia- peróxido de hidrogênio.

(2) processo de preparação de acordo com (1), em que 3,6-dicloropiridazina é reagido com o anidrido de ácido e o peróxido de hidrogênio de uma concentração de 60% ou menos.

(3) processo de preparação de acordo com (1), em que 3,6-dicloropiridazina é reagido com o anidrido de ácido e o composto de adição

uréia - peróxido de hidrogênio.

(4) processo de preparação de acordo com qualquer um dos itens (1) a (3), em que o anidrido de ácido é um ou mais tipos de anidridos de ácido selecionados entre anidrido acético/fórmico, anidrido acético, anidrido tricloroacético, anidrido trifluoroacético, anidrido propiônico, anidrido butírico, anidrido succínico, anidrido maléico, anidrido dicloromaléico, anidrido ftálico, anidrido 3,6-dicloroftálico, anidrido tetracloroftálico e anidrido tetrabromoftálico.

(5) processo de preparação de acordo com (4), em que o anidrido de ácido é um ou mais tipos de anidridos de ácido, selecionados entre anidrido trifluoroacético, anidrido maléico, anidrido dicloromaléico, anidrido 3,6-dicloroftálico, anidrido tetracloroftálico, e anidrido tetrabromoftálico.

(6) processo de preparação de acordo com (5), em que o anidrido de ácido é anidrido maléico.

(7) processo de preparação de acordo com (5), em que o anidrido de ácido é anidrido dicloromaléico.

(8) processo de preparação de acordo com (5), em que o anidrido de ácido é anidrido trifluoroacético.

(9) processo de preparação de acordo com (5) em que o anidrido de ácido é anidrido tetracloroftálico.

(10) processo de preparação de acordo com qualquer um dos itens (1) a (9), em que um ácido é adicionado ao sistema de reação.

(11) processo de preparação de acordo com (10), em que o ácido é ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido 1-metilciclohexanocarboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotônico, ácido 3,3-dimetilacrílico, ácido tíglico, ácido cinâmico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ou ácido p-toluenossulfônico.

(12) processo de preparação de acordo com (11), em que o ácido é ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido 1-metilciclohexano-

carboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotônico, ácido 3,3-dimetilacrílico, ácido tíglico, ácido cinâmico, ácido trifluoroacético ou ácido cloroacético.

(13) processo de preparação de acordo com qualquer um dos
5 itens (1) a (12), em que um agente de desidratação é adicionado ao sistema de reação.

(14) processo de preparação de acordo com (13), em que o agente de desidratação é sulfato de magnésio anidro.

(15) processo de preparação de acordo com qualquer um dos i-
10 tens (1) a (14), em que o peróxido de hidrogênio é adicionado em um montante de 1 a 5 equivalentes e o anidrido de ácido é adicionado em um montante em excesso de mols em relação ao número de mols de água existente no sistema de reação, ou o composto de adição uréia-peróxido de hidrogênio é adicionado em um montante de 1 a 5 equivalentes, em relação a 3,6-
15 dicloropiridazina.

EFEITOS DA INVENÇÃO

De acordo com o processo da presente invenção, 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina, isto é, um intermediário de síntese de uma substância fisiologicamente ativa pode ser sintetizado mais facilmente em alto rendi-
20 mento.

MELHOR MODO DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

Como 3,6-dicloropiridazina, isto é, o material de partida do processo da presente invenção, é usada uma substância comercialmente disponível, ou a 3,6-dicloropiridazina pode ser preparada por cloração, com oxi-
25 cloreto de fósforo, de 1,2-diidropiridazina-3,6-diona obtida de anidrido maléico e hidrazina de acordo com o método descrito em Helvetica Chimica Acta, vol. 85, 2195-2213 (2002). Além disso, 3,6-dicloropiridazina pode ser também preparada de acordo com o método descrito no Journal of the American Chemical Society, vol. 73, 1873 - 1874 (1951), especificação USP 2671086
30 ou similares.

O anidrido de ácido usado no processo da presente invenção não é particularmente limitado já que é reagido com peróxido de hidrogênio

para fornecer um peroxiácido. O anidrido de ácido empregável pode incluir um anidrido de um ácido alquilcarboxílico inferior, um anidrido de um ácido haloalquilcarboxílico inferior, um anidrido de um ácido alquenilcarboxílico inferior, um anidrido de um ácido haloalquenilcarboxílico inferior, um anidrido de um ácido alquinilcarboxílico inferior, um anidrido de um ácido carboxílico aromático, um anidrido de um ácido carboxílico aromático halogenado, um anidrido de um ácido alquildicarboxílico inferior, um anidrido de um ácido haloalquildicarboxílico inferior, um anidrido de um ácido alquenildicarboxílico inferior, um anidrido de um haloalquenildicarboxílico inferior, um anidrido de um ácido dicarboxílico aromático, um anidrido de um ácido dicarboxílico aromático halogenado, um anidrido de um ácido alquilsulfônico inferior, um anidrido de um ácido haloalquilsulfônico inferior, um anidrido de um ácido alquensulfônico inferior, um anidrido de um ácido haloalquensulfônico inferior, um anidrido de um ácido alquinsulfônico inferior, um anidrido de um ácido sulfônico aromático, um anidrido de um ácido sulfônico aromático halogenado, um anidrido de um ácido alquildissulfônico inferior, um anidrido de um ácido haloalquildissulfônico inferior, um anidrido de um ácido alquendisulfônico inferior, um anidrido de um ácido haloalquendisulfônico inferior, um anidrido de um ácido dissulfônico aromático, um anidrido de um ácido dissulfônico aromático halogenado e um anidrido de ácido misto destes ácidos, preferivelmente anidrido acético/fórmico, anidrido acético, anidrido tricloroacético, anidrido trifluoroacético, anidrido propiônico, anidrido butírico, anidrido succínico; anidrido maléico, anidrido dicloromaléico, anidrido ftálico, anidrido 3,6-dicloroftálico, anidrido tetracloroftálico e anidrido tetrabromoftálico, mais preferivelmente anidrido trifluoroacético, anidrido maléico, anidrido dicloromaléico, anidrido 3,6-dicloroftálico, anidrido tetracloroftálico e anidrido tetrabromoftálico.

Nos casos onde peróxido de hidrogênio de uma concentração de 60% ou menos é usado, o montante de anidrido de ácido usado na presente invenção é usualmente de 1 a 20 mols em relação a 1 mol de 3,6-dicloropiridazina, preferivelmente 2 a 10 mols. Quando 3,6-dicloropiridazina e peróxido de hidrogênio são reagidos, 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode

ser obtido em mais alto rendimento usando o anidrido de ácido em um montante em excesso em relação ao número de mols de água existente no sistema de reação. Além disso, como descrito mais tarde, 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode ser obtido em rendimento mais alto usando o anidrido de ácido em um montante em excesso em relação ao número de mols de água que permanece no sistema de reação após a água do sistema de reação ser removida em alguma extensão, por desidratação com um agente desidratante ou similar. Além disso, em casos onde o anidrido de ácido pode ser regenerado a partir de um ácido (ácido maléico, ácido dicloromaléico, ácido 3,6-dicloroftálico, ácido tetracloroftálico, ácido tetrabromoftálico ou similares) correspondendo a anidridos de ácido como anidrido maléico, anidrido dicloromaléico, anidrido 3,6-dicloroftálico, anidrido tetracloroftálico, anidrido tetrabromoftálico ou similares, por uma reação de desidratação intramolecular, 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode ser obtido em rendimento mais alto mesmo se for usado anidrido de ácido com número de mols inferior ao número de mols de água existente no sistema de reação.

Nos casos em que o composto de adição peróxido de hidrogênio - uréia é usado, o montante do anidrido de ácido usado no processo da presente invenção é usualmente de 0,5 a 5 mols, preferivelmente 1 a 3 mols, em relação a 1 mol de 3,6-dicloropiridazina.

O peróxido de hidrogênio usado na presente invenção é peróxido de hidrogênio com concentração de 60% ou menos podendo ser usado um tipo comercialmente disponível. A concentração do peróxido de hidrogênio não é particularmente limitada desde que seja de 60% ou menos, sendo preferivelmente de 20 a 60%, no máximo da preferência de 50 a 60%. O montante de peróxido de hidrogênio usado é usualmente de 0,5 a 5 mols (0,5 a 5 equivalentes), preferivelmente 1 a 5 mols (1 a 5 equivalentes) e mais preferivelmente 1 a 3 mols (1 a 3 equivalentes) em relação a 1 mol de 3,6-dicloropiridazina.

Como composto de adição uréia - peróxido de hidrogênio, no processo da presente invenção, pode ser usado um tipo comercialmente disponível, ou este pode ser preparado de acordo com um método descrito

na Publicação de Patente Japonesa não examinada N. 2002-60380 ou similar.

O montante do composto de adição de uréia - peróxido de hidrogênio usado na presente invenção é usualmente de 0,5 a 5 mols (0,5 a 5 equivalentes), preferivelmente 1 a 5 mols (1 a 5 equivalentes) e mais preferivelmente 1 a 3 mols (1 a 3 equivalentes) em relação a 1 mol de 3,6-dicloropiridazina.

O processo da presente invenção pode ser realizado na presença ou ausência de um solvente. O solvente empregável não é particularmente limitado desde que ele não afete a reação e pode incluir hidrocarbonetos como hexano, heptano, benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados, como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, e clorobenzeno; nitrilas como acetonitrila; ácidos carboxílicos como ácido fórmico, ácido acético, e ácido trifluoroacético; e uma mistura destes solventes. Nos casos onde ácido carboxílico é usado como solvente, o solvente pode ser também usado como um ácido descrito mais tarde.

A presente invenção é realizada, se necessário, usando um ácido. O montante de ácido é usualmente 0,01 a 100 mols, preferivelmente 0,1 a 2 mols em relação a 1 mol de 3,6-dicloropiridazina nos casos onde peróxido de hidrogênio de concentração 60% ou menos é usado. Nos casos onde o composto de adição de peróxido de hidrogênio-uréia é usado, o montante de ácido é usualmente 0,01 mol ou mais, preferivelmente 0,1 a 20 mols em relação a 1 mol de 3,6-dicloropiridazina. 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode ser obtido em rendimento mais alto adicionando-se um ácido.

O ácido empregável pode incluir ácidos carboxílicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido cicloexanocarboxílico, ácido 1-metilcicloexanocarboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotonico, ácido 3,3-dimetilacrílico, ácido tíglico, ácido cinâmico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, e ácido benzóico; e ácidos sulfônicos como ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico, preferivelmente ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido

butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido 1-metilciclohexanocarboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido acrílico, ácido metacrílico ácido crotônico, ácido 3,3-dimetilacrílico, ácido tíglico, ácido cinâmico, ácido trifluoroacético ou ácido cloroacético.

5 O processo da presente invenção é realizado, se necessário, usando um agente de desidratação. O agente de desidratação empregável não é particularmente limitado já que ele não afeta a reação e pode incluir peneiras moleculares (3A), peneiras moleculares (4A), sulfato de magnésio anidro, e sulfato de sódio anidro, preferivelmente sulfato de magnésio anidro.

10 Na presente invenção, é particularmente preferível, tendo em vista o rendimento, que o peróxido de hidrogênio seja adicionado em 1 a 5 equivalentes em relação a 3,6-dicloropiridazina e o anidrido de ácido seja adicionado em um número de mols em excesso em relação ao número de mols de água existente no sistema de reação. Além disso, na presente invenção, é particularmente preferível, em vista do rendimento, que o composto de adição de uréia-peróxido de hidrogênio seja adicionado em 1 a 5 equivalentes em relação a 3,6-dicloropiridazina.

Na presente invenção, a reação é usualmente realizada em uma temperatura na faixa de -78 a 150°C, preferivelmente de -10°C a 80°C.

20 Na presente invenção, nos casos onde peróxido de hidrogênio de uma concentração de 60% é usado, o tempo de reação é geralmente de 30 minutos a 5 dias, preferivelmente de 1 hora a 3 dias. Na presente invenção, nos casos onde o composto de adição de peróxido de hidrogênio é usado, o tempo de reação é geralmente de 30 minutos a 4 dias, preferivelmente de 1 hora a 3 dias.

25 Após finalização da reação, o 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode ser coletado da mistura de reação de acordo com um método convencional. Por exemplo, 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode ser obtido despejando a mistura de reação em água, extraíndo-a com um solvente imiscível em água, secando o extrato líquido e destilando o solvente. O 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina pode ser purificado, se necessário, por um método convencional, como recristalização, e cromatografia de coluna.

Exemplos

A seguir o processo da presente invenção será explicado em maiores detalhes pelos Exemplos, Exemplo de referência e Exemplo de teste, mas a presente invenção não é limitada aos mesmos.

5 Exemplo 1

0,61 ml (13,5 mmols) de peróxido de hidrogênio a 60% e 0,26 ml (3,4 mmols) de ácido trifluoroacético foram adicionados a uma mistura de 1,00 g (6,71 mmols) de 3,6-dicloropiridazina e 1,2-dicloroetano (9,7 ml) em temperatura ambiente. A mistura foi resfriada com gelo e 1,02 g (6,11 mmols) de anidrido dicloromaléico foram acrescentados à mesma com agi-
10 tação. A mistura de reação foi resfriada com gelo e 1,00 g (5,99 mmols), 1,00 g (5,99 mmols), 1,03 g (6,17 mmols) e 1,02 g (6,11 mmols) de anidrido dicloromaléico foram adicionados à mesma, com agitação, após 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos e 120 minutos, respectivamente (o montante de á-
15 gua no sistema de reação foi de 0,30 g (16,7 mmols)). Depois disso, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, e, em seguida, resfriada com gelo, sendo acrescentada à mesma uma solução aquosa de sulfito de sódio a 10% (10 ml).

A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora, seguindo-se extração
20 com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% e o líquido de lavagem foi reextraído com diclorometano. O produto foi combinado com a camada orgânica e lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e solução aquosa de NaCl, nesta ordem, seguindo-se secagem com sulfato de magnésio anidro e
25 concentração em pressão reduzida para obtenção de 816 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza 96,4%, rendimento 71%).

Exemplo 2

0,61 ml (13,5 mmols) de peróxido de hidrogênio a 60% e 441 mg (3,66 mmols) de sulfato de magnésio anidro foram adicionados a 1,2-
30 dicloroetano (10 ml) com resfriamento com gelo (o montante de água no sistema de reação era de 0,30 g (16,7 mmols) mas este foi quase completamente desidratado pelo agente de desidratação (sulfato de magnésio ani-

dro)). A mistura foi agitada com resfriamento com gelo por 30 minutos e 2,25 g (13,5 mmols) de anidrido dicloromaléico e 1,01 g (6,79 mmols) de 3,6-dicloropiridazina foram acrescentados à mesma. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente por 19 horas, a mistura de reação foi resfriada com gelo e uma solução aquosa de sulfito de sódio a 10% (10 ml) acrescentada à mesma.

A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora, seguindo-se extração com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% e o líquido de lavagem foi reextraído com diclorometano. O produto foi combinado com a camada orgânica e lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e solução aquosa de NaCl, nesta ordem, seguindo-se secagem com sulfato de magnésio anidro e concentração em pressão reduzida para obtenção de 0,890 g de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza 89%, rendimento 70,8%).

15 Exemplo 3

10,0 g (67,1 mmols) de 3,6-dicloropiridazina, 59,3 g (605 mmols) de anidrido maléico, 0,58 g (6,7 mmols) de ácido crotônico e 1,2-dicloroetano (100 ml) foram misturados, e a mistura agitada por 40 minutos. 11,52 ml (201 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados à mistura com agitação e após a mistura ser agitada a temperatura ambiente por 40 horas e 30 minutos, 1,2-dicloroetano (100 ml) foi adicionado à mesma e a mistura resfriada com gelo (o montante de água no sistema de reação era de 6,85 g (381 mmols)). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio [preparada a partir de 48,3 g (1,21 mol) de hidróxido de sódio e 200 ml de água] foi acrescentada à mesma, com resfriamento com gelo, num período de 1 hora e 30 minutos. 2,6 g (20,5 mmols) de sulfito de sódio foram acrescentados e a mistura foi agitada com resfriamento com gelo por 1 hora. 50 ml de água foram adicionados e a mistura filtrada. O filtrado foi separado para obtenção de uma camada orgânica A e uma camada aquosa A. A camada aquosa A foi extraída com 1,2-dicloroetano (3 x 50 ml) para obtenção de uma camada orgânica B e uma camada aquosa B. A camada orgânica A e a camada orgânica B foram combinadas e a mistura lavada com água (100 ml) para ob-

tenção de uma camada orgânica C e uma camada aquosa C. A camada aquosa C foi extraída com 1,2-dicloroetano (2 x 50 ml) para obtenção de uma camada orgânica D e uma camada aquosa D. A camada orgânica C e a camada orgânica D foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em pressão reduzida para obtenção de 9,39 g de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 97,9%, rendimento: 83,0%).

Exemplo 4

1,60 ml (13,9 mmols) de ácido pivalico e 0,92 ml (20,2 mmols) de peróxido de hidrogênio a 60% foram adicionados a uma mistura de 1,00 g (6,71 mmols) de 3,6-dicloropiridazina, 4,63 g (47,2 mmols) de anidrido maléico e 1,2-dicloroetano (8,5 ml) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 dias (o montante de água no sistema de reação foi de 0,46 g (25,6 mmols)). A mistura de reação foi resfriada com gelo e uma solução aquosa de sulfito de sódio a 10% (19 ml) foi adicionada à mesma. Após a mistura ser agitada a 0°C por 1 hora, a mistura foi filtrada e o sólido obtido foi lavado com diclorometano. O líquido de lavagem e o filtrado foram combinados e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5% e o líquido de lavagem foi reextraído com diclorometano. O produto foi combinado com a camada orgânica e a mistura foi lavada com uma solução aquosa de cloreto de amônio e solução aquosa de NaCl nesta ordem, seguido por secagem com sulfato de magnésio anidro e concentrado em pressão reduzida para obter 0,886 g de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 98,2%, rendimento: 78,5%).

Exemplo 5

11,52 ml (201 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 13,65 g (113,4 mmols) de sulfato de magnésio anidro e 1,2-dicloroetano enquanto se resfriava com um banho de gelo, e a mistura foi agitada por 30 minutos. O banho de gelo foi removido e 10,0 g (67,1 mmols) de 3,6-dicloropiridazina, 32,94 g (335,9 mmols) de anidrido maléico e 4,60 ml (67,1 mmols) de ácido acrílico foram adicionados à mistura, seguindo-se agitação da mesma em temperatura ambiente por 27 horas

(o montante de água no sistema de reação foi de 6,85 g (381 mmols), mas este foi quase completamente desidratado pelo agente desidratante (sulfato de magnésio anidro)). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio [preparada a partir de 26,8 g (671 mmols) de hidróxido de sódio e 150 ml de água] foi
5 adicionada à mistura com resfriamento com gelo durante 1 hora. Depois disso, 1,2-dicloroetano (100 ml) e 17,13 g (135,9 mmols) de sulfito de sódio foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi agitada com resfriamento com gelo por 30 minutos. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com 1,2-dicloroetano. O filtrado e o líquido de lavagem foram combinados e 50 ml de
10 água foram adicionados à mistura para separar a solução. A camada aquosa foi extraída com 1,2-dicloroetano (2 x 50 ml) e a camada orgânica foi combinada com o produto. A mistura foi seca com sulfato de sódio anidro, seguido por concentração em pressão reduzida para obtenção de 10,00 g de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 98,5%, rendimento: 89,0%).

15 Exemplo 6

11,52 ml (201 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 10,0 g (67,1 mmols) de 3,6-dicloropiridazina, 59,3 g (605 mmols) de anidrido maléico, 0,58 g (6,7 mmols) de ácido crotônico e 1,2-dicloroetano (100 ml) com agitação durante 10 minutos. Após a
20 mistura ser agitada em temperatura ambiente por 24 horas, 1,2-dicloroetano (100 ml) foi adicionado à mesma e a mistura resfriada com gelo (o montante de água no sistema de reação foi de 6,85 g (381 mmols)). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio [preparada a partir de 48,3 g (1,21 mol) de hidróxido de sódio e 200 ml de água] foi adicionada à mistura com resfriamento com gelo durante 1 hora e 30 minutos. 2,6 g (20,6 mmols) de sulfito de
25 sódio foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi agitada com resfriamento com gelo por 30 minutos. 50 ml de água foram adicionados à mistura e esta foi filtrada. O filtrado foi separado para obtenção de uma camada orgânica A e uma camada aquosa A. A camada aquosa A foi extraída
30 com 1,2-dicloroetano (3 x 50 ml) para obtenção de uma camada orgânica B e uma camada aquosa B. A camada orgânica A e a camada orgânica B foram combinadas e a mistura lavada com água (100 ml) para obtenção de

uma camada orgânica C e uma camada aquosa C. A camada aquosa C foi extraída com 1,2-dicloroetano (2 x 50 ml) para obtenção de uma camada orgânica D e uma camada aquosa D. A camada orgânica C e a camada orgânica D foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas em pressão reduzida para obtenção de 9,73 g de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 93,2%, rendimento: 81,9%).

Exemplo 7

1,15 ml (20,1 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 1,0 g (6,71 mmols) de 3,6-dicloropiridazina, 3,31 g (33,8 mmols) de anidrido maléico, 0,0625 g (0,73 mmol) de ácido crotonico e 1,2-dicloroetano (10 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente por 24 horas, 1,2-dicloroetano (10 ml) foi adicionado à mesma e a mistura resfriada com gelo (o montante de água no sistema de reação foi de 0,685 g (38,1 mmols)). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio [preparada a partir de 2,72 g (68 mmols) de hidróxido de sódio e 12 ml de água] foi adicionada à mistura com resfriamento com gelo durante 20 minutos. 0,253 g (2,01 mmols) de sulfito de sódio foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi agitada com resfriamento com gelo por 10 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi separado para obtenção de uma camada orgânica A e uma camada aquosa A. A camada aquosa A foi extraída com 1,2-dicloroetano (3 x 5 ml) para obtenção de uma camada orgânica B e uma camada aquosa B. A camada orgânica A e a camada orgânica B foram combinadas e a mistura lavada com água (10 ml) para obtenção de uma camada orgânica C e uma camada aquosa C. A camada aquosa C foi extraída com 1,2-dicloroetano (2 x 5 ml) para obtenção de uma camada orgânica D e uma camada aquosa D. A camada orgânica C e a camada orgânica D foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas em pressão reduzida para obtenção de 0,9573 g de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 74,7%, rendimento: 64,6%).

Exemplo 8

0,129 ml (2,22 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 165,7 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazi-

- na, 499,8 mg (5,10 mmols) de anidrido maléico, 19,8 mg (0,223 mmol) de ácido crotônico e heptano (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura de 30°C por 22 horas, a mistura foi deixada em repouso para resfriamento e diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (5 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 140,5 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 97,8%, rendimento: 75,0%).

Exemplo 9

- 0,129 ml (2,22 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 165,3 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 302,3 mg (3,08 mmol) de anidrido maléico, 20,5 mg (0,238 mmol) de ácido crotônico e heptano (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura de 65°C por 22 horas, a mistura foi deixada em repouso para resfriamento e diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (3 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 118,0 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 98,2%, rendimento: 63,3%).

Exemplo 10

- 0,097 ml (1,66 mmol) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 165,7 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 300,8 mg (3,07 mmols) de anidrido maléico, 19,1 mg (0,222 mmol) de ácido crotônico e heptano (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura de 65°C por 22 horas e 30 minutos, a mistura foi deixada em repouso para resfriamento e diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (3 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 118,0 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 92,4%, rendimento: 59,5%).

Exemplo 11

0,129 ml (2,22 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram

adicionados a uma mistura de 165,1 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 499,3 mg (5,09 mmols) de anidrido maléico, 19,1 mg (0,222 mmol) de ácido crotônico e cicloexano (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura de 35°C por 22 horas, a mistura foi deixada em repouso para resfriamento e diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (5 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 138,1 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 97,8%, rendimento: 73,7%).

10 Exemplo 12

0,129 ml (2,22 mmol) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 165,3 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 499,5 mg (5,09 mmol) de anidrido maléico, 19,3 mg (0,224 mmol) de ácido crotônico e metilcicloexano (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura de 35°C por 22 horas, a mistura foi deixada em repouso para resfriamento e diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (5 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 138,6 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 98,2%, rendimento: 74,3%).

20 Exemplo 13

0,244 ml (4,19 mmols) de peróxido de hidrogênio a 50% foram adicionados a uma mistura de 166,4 mg (1,12 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 500,1 mg (5,10 mmols) de anidrido maléico, 21,0 mg (0,244 mmol) de ácido crotônico e clorobenzeno (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente por 22 horas, diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (5 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 143,4 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 82,2%, rendimento: 63,8%).

30 Exemplo 14

0,244 ml (4,19 mmol) de peróxido de hidrogênio a 50% foram

adicionados a uma mistura de 165,4 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 500,1 mg (5,10 mmol) de anidrido maléico, 21,0 mg (0,244 mmol) de ácido crotônico e 2-clorotolueno (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente por 22 horas, diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (5 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 138,5 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 87,7%, rendimento: 66,3%).

Exemplo 15

0,345 ml (3,32 mmol) de peróxido de hidrogênio a 30% foram adicionados a uma mistura de 165,3 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 1000,2 mg (10,2 mmols) de anidrido maléico, 19,2 mg (0,223 mmol) de ácido crotônico e 1,2-dicloroetano (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura de 30°C por 22 horas, a mistura foi deixada em repouso para esfriar e diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (10 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 144,8 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 83,4%, rendimento: 65,9%).

Exemplo 16

0,345 ml (3,32 mmol) de peróxido de hidrogênio a 30% foram adicionados a uma mistura de 165,5 mg (1,11 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 1001,0 mg (10,2 mmols) de anidrido maléico, 19,2 mg (0,223 mmol) de ácido crotônico e heptano (2 ml) com agitação. Após a mistura ser agitada em temperatura de 34°C por 22 horas, a mistura foi deixada em repouso para esfriar e diclorometano (10 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v (10 ml) foi adicionada à mesma, seguido por agitação da mistura. A mistura foi separada e a camada orgânica concentrada para obtenção de 132,4 mg de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina (pureza: 98,7%, rendimento: 71,3%).

Exemplo 17

1,32 g (14,0 mmols) de composto de adição peróxido de hidro-

gênio-uréia foram suspensos em 10 ml de diclorometano, e 1,69 ml (12,0 mmols) de anidrido trifluoroacético foram adicionados à suspensão com resfriamento com gelo. Após a mistura ser agitada a temperatura ambiente por 30 minutos, esta foi novamente resfriada com gelo e 1,43 g (9,60 mmols) de 3,6-dicloropiridazina foram adicionados à mesma, seguido de agitação da mistura em temperatura ambiente por 12 horas. Uma solução aquosa de sulfito de sódio a 10% foi adicionada à mistura de reação e composto de adição de peróxido de hidrogênio-uréia em excesso foi decomposto e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, água e uma solução aquosa de NaCl nesta ordem, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em pressão reduzida para obtenção de 1,47 g (rendimento: 93%) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,79 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

Exemplo 18

1,01 g (6,78 mmols) de 3,6-dicloropiridazina e 2,26 g (13,5 mmols) de anidrido dicloromaléico foram suspensos em 10 ml de 1,2-dicloroetano, e 0,26 ml (3,4 mmols) de ácido trifluoroacético foram adicionados à suspensão. Subseqüentemente, 1,27 g (13,5 mmols) de composto de adição peróxido de hidrogênio - uréia foram adicionados à mistura e esta foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Uma solução aquosa a 10% de sulfito de sódio (10 ml) foi adicionada à mistura de reação e depois que a mistura foi agitada a 0°C por 1 hora, a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% e o líquido de lavagem foi reextraído com diclorometano. O extrato foi combinado com a camada orgânica, seguindo-se lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e uma solução aquosa de NaCl nesta ordem, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em pressão reduzida para obtenção de 980,4 mg (pureza: 99,6%) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Assim, o rendimento líquido de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina foi de 976 mg (rendimento: 87%).

Exemplo 19

- 1,01 g (6,78 mmols) de 3,6-dicloropiridazina e 2,25 g (13,5 mmols) de anidrido dicloromaléico foram suspensos em 8 ml de 1,2-dicloroetano, e 2,4 ml (42 mmols) de ácido acético foram adicionados à suspensão.
- 5 Subseqüentemente, 1,26 g (13,4 mmols) de composto de adição peróxido de hidrogênio - uréia foram adicionados à mistura e esta foi agitada à temperatura ambiente por 26 horas. O líquido de reação foi concentrado e diclorometano e uma solução aquosa a 10% de sulfito de sódio (10 ml) foi adicionada ao resíduo. Após a mistura ser agitada a 0°C por 1 hora, esta foi extraída
- 10 com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% e o líquido de lavagem foi reextraído com diclorometano. O extrato foi combinado com a camada orgânica, seguindo-se lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e uma solução aquosa de NaCl nesta ordem, seca com sulfato de magnésio anidro
- 15 e concentrada em pressão reduzida para obtenção de 935,2 mg (pureza: 99,0%) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Assim, o rendimento líquido de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina foi de 926 mg (rendimento: 83%).

Exemplo 20

- 10,0 g (67,1 mmols) de 3,6-dicloropiridazina e 22,3 g (134 mmols) de anidrido dicloromaléico foram suspensos em 100 ml de 1,2-dicloroetano, e a suspensão foi agitada em um banho de água. Subseqüentemente, 12,6 g (134 mmols) de composto de adição peróxido de hidrogênio - uréia foram adicionados à mistura durante 1,5 horas enquanto se dividia o composto em quatro porções. A mistura foi agitada por 17 horas e uma solu-
- 25 ção aquosa de sulfito de sódio a 10% (100 ml) foi adicionada à mistura de reação. Após a mistura ser agitada a 0°C por 2,5 horas, esta foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% e o líquido de lavagem foi reextraído com diclorometano. O extrato foi combinado com a camada orgânica, seguindo-se
- 30 lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e uma solução aquosa de NaCl nesta ordem, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em pressão reduzida para obtenção de 9,80 g (pureza:

96,2%) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Assim, o rendimento líquido de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina foi de 9,43 g (rendimento: 85%).

Exemplo 21

578 mg (2,02 mmols) de anidrido tetracloroftálico, 191 mg (2,03 mmols) de composto de adição de peróxido de hidrogênio - uréia e 151 mg (1,01 mmol) de 3,6-dicloropiridazina foram suspensos em 2 ml de ácido acético e a suspensão agitada em temperatura ambiente por 2 dias. Quando uma parte da mistura de reação foi amostrada e medida por ^1H -RMN, os picos diferentes daqueles de 3,6-dicloropiridazina e 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina não foram observados. Além disso, foi verificada que a razão de produção era de 1: 4 em razão molar. Isto significa que a razão de conversão da reação foi de 80%.

Exemplo 22

1,01 g (6,78 mmols) de 3,6-dicloropiridazina e 1,33 g (13,6 mmols) de anidrido maléico foram dissolvidos em uma mistura solvente de 5 ml de diclorometano e 5 ml de ácido acético, e 1,27 g (13,5 mmols) de composto de adição peróxido de hidrogênio - uréia foram adicionados à mistura em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 3 dias e depois que a mistura de reação foi concentrada, diclorometano e uma solução aquosa de sulfito de sódio a 10% (10 ml) foi adicionada à mistura de reação e esta agitada a 0°C por 0,5 horas, seguindo-se extração com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% e o líquido de lavagem foi reextraído com diclorometano. O extrato foi combinado com a camada orgânica, seguindo-se lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e uma solução aquosa de NaCl nesta ordem, seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em pressão reduzida para obtenção de 774,6 mg (pureza: 88,6%) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina. Assim, o rendimento líquido de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina foi de 686 mg (rendimento: 61%).

Exemplo de referência

Exemplo de referência 1

6-Cloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)-4-piridazinol

(1) 1-óxido de 6-Cloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)piridazina

268 mg (2,20 mmols) de 2,6-dimetilfenol, 1,4-dioxano (3 ml) e sulfóxido de dimetila (3 ml) foram misturados, e 270 mg (2,41 mmols) de t-butóxido de potássio foram adicionados à mistura com resfriamento com gelo, seguido por agitação da mistura por 10 minutos. 370 mg (2,24 mmols) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina preparado pelo processo dos Exemplos 3 ou 19 acima foram acrescentados à mesma e após agitação da mistura em temperatura ambiente por 10 horas, esta foi deixada em repouso por dois dias. A mistura de reação foi despejada em água gelada e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente lavadas com água e uma solução aquosa saturada de NaCl, seguindo-se secagem com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna com sílica-gel (Hexano: acetato de etila, gradiente) para obtenção de 350 mg (1,39 mmol, rendimento: 63,1%) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)piridazina.

(2) 4,6-dicloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)piridazina

330 mg (1,31 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)piridazina obtidos por (1) foram misturados com diclorometano (0,6 ml) e 0,60 ml (6,5 mmols) de oxicloreto de fósforo foram misturados, a mistura sendo agitada por 1 hora e deixada ficar em repouso por 5 dias. A mistura de reação foi despejada em água gelada e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente lavadas com água e uma solução aquosa saturada de NaCl, seguido por secagem com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna com sílica-gel (hexano: acetato de etila, gradiente) para obtenção de 322 mg (1,20 mmol, rendimento: 91,6%) de 4,6-dicloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)piridazina.

(3) 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)-4-piridazinol

300 mg (1,12 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)piridazina obtidos por (2) foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (8 ml), e 0,80 ml (2,0 mmols) de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (p/v) foram adicionados à solução, seguindo-se agitação da mistura em temperatura

ambiente de um dia para o outro, Além disso, 0,80 ml (2,0 mmols) de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (p/v) foram adicionados e após o desaparecimento da matéria-prima, a mistura de reação foi despejada em água gelada. Após a mistura ser acidificada com ácido clorídrico, esta foi
 5 extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e sucessivamente lavadas com água e uma solução aquosa saturada de NaCl, seguindo-se secagem com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna com sílica-gel (hexano: acetato de etila, gradiente) e cromatografia preparatória de camada fina (fabricada por Merck Inc., 1 05744, desenvolvida por diclorometano: metanol =
 10 9: 1) para obtenção de 128 mg (0,510 mmol, rendimento: 45,5%) de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenóxi)-4-piridazinol.

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,18 - 7,05 (3H, m), 6,83 (1H, s), 2,05 (6H, s)

15 Ponto de fusão °C: 214 - 215.

O composto sintetizado no Exemplo de Referência 1 tem ação herbicida e pode ser usado como herbicida.. Em campos irrigados de arroz, por exemplo, o composto sintetizado no Exemplo de referência 1 demonstra atividade herbicida contra ervas daninhas dominantes, como, por exemplo
 20 plantas daninhas anuais de folhas largas como *Lindernia spp.* e *Rotala indica*, ervas daninhas perenes da família Cyperaceae como *Scirpus joncoides* e *Cyperus serotinus*, e plantas daninhas da família Graminaceous como *Echinochloa oryzicola*, sem demonstrar problemas em termos de toxicidade química com relação a arroz, num tratamento de solo alagado antes ou após a
 25 germinação da planta daninha.

Exemplo de referência 2

(Pó molhável)

O composto obtido no exemplo de referência 1 (10 partes em massa), Carplex nº 80D (Shionogi & Co, Ltd, 10 partes em massa), Gohsenol GL05 (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd, 2 partes em massa),
 30 Newcol 291 PG (sal de sódio de dioctilsulfosuccinato, Nippon Nyukazai Co., Ltd., 0,5 partes em massa), Radiolite nº 200 (Showa Chemical Industry Co.,

Ltd., 10 partes em massa) e H Bibun (Keiwa Rozai Co., Ltd., 62,5 partes em massa) foram bem misturados, seguindo-se moagem com um Ecksample Modelo KII-1 (Fuji Paudal Co., Ltd.) para obter um pó molhável.

Exemplos de teste

- 5 A seguir são listados exemplos de testes biológicos e são indicados efeitos específicos.

Exemplo de teste 1

Tratamento pré- germinação de erva-daninha de campos irrigados de arroz

- 10 Terra oriunda de plantação de arroz irrigado foi acrescentada em um vaso de 1/10 000 a, seguindo-se mistura de sementes na condição de quebra de dormência de *Echinochloa oryzicola* e *Scirpus joncoides*, e ervas-daninhas de folhas largas anuais (*Lindernia spp.* e *Rotala indica*) em 1 cm da camada superficial do solo. Além disso, foram plantados tubérculos
- 15 de *Cyperus serotinus* submetidos a germinação acelerada, seguido de transplantação das plântulas de arroz no estágio de folha 2,2 e cultivo em condições de inundação em uma estufa. Três dias após a transplantação, uma dose predeterminada do pó molhável preparado de acordo com o Ex-
- 20EMPLO de referência 2 foi diluído com água, o solo foi tratado com uma solução de pulverização do mesmo e condições de inundação e efeitos herbicidas e dano químico às plantas de arroz transplantadas foram medidos de acordo com os critérios de avaliação mostrados abaixo, 25 dias após tratamento.

Critérios de Avaliação

25 Tratamento

- 0: taxa de inibição de crescimento de 0 a 10%
- 1: taxa de inibição de crescimento de 11 a 30%
- 2: taxa de inibição de crescimento de 31 a 50%
- 3: taxa de inibição de crescimento de 51 a 70%
- 30 4: taxa de inibição de crescimento de 71 a 90%
- 5: taxa de inibição de crescimento de 91 a 100%

Como resultado, o composto sintetizado no Exemplo de Refe-

rência 1 demonstrou atividade avaliada como 5 contra plantas daninhas de folhas largas, *Scirpus joncoides* e *Cyperus serotinus* e demonstrou atividade avaliada como 2 contra *Echinochloa oryzicola* em uma dose de 10 g/a. Por outro lado, atividade contra plantas de arroz foi avaliada como 0 (nenhum dano químico).

5

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Como a presente invenção é capaz de fornecer 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina facilmente e em alto rendimento, várias substâncias fisiologicamente ativas podem ser sintetizadas com vantagem usando-o como intermediário de síntese.

10

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina que inclui reagir 3,6-dicloropiridazina com um anidrido de ácido e peróxido de hidrogênio de concentração de 60% ou menos ou um composto de adição de peróxido de hidrogênio-uréia.
5
2. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 1, em que 3,6-dicloropiridazina é reagida com o anidrido de ácido e o peróxido de hidrogênio de concentração de 60% ou menos.
3. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 1, em
10 que a 3,6-dicloropiridazina é reagida com o anidrido de ácido e o composto de adição de peróxido de hidrogênio-uréia.
4. Processo de preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o anidrido de ácido é um tipo ou mais de anidrido de ácido selecionado(s) entre anidrido acético/fórmico, anidrido acético,
15 anidrido tricloroacético, anidrido trifluoroacético, anidrido propiônico, anidrido butírico, anidrido succínico, anidrido maléico, anidrido dicloromaléico, anidrido ftálico, anidrido 3,6-dicloroftálico, anidrido tetracloroftálico e anidrido tetrabromoftálico.
5. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 4, em
20 que o anidrido de ácido é um ou mais tipos de anidridos de ácido, selecionados entre anidrido trifluoroacético, anidrido maléico, anidrido dicloromaléico, anidrido 3,6-dicloroftálico, anidrido tetracloroftálico, e anidrido tetrabromoftálico.
6. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 5, em
25 que o anidrido de ácido é anidrido maléico.
7. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 5, em que o anidrido de ácido é anidrido dicloromaléico.
8. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 5, em que o anidrido de ácido é anidrido trifluoroacético.
- 30 9. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 5, em que o anidrido de ácido é anidrido tetracloroftálico.
10. Processo de preparação de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 9, em que um ácido é adicionado ao sistema de reação.

11. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 10, em que o ácido é ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido 1-metilciclohexanocarboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotônico, ácido 3,3-dimetilacrílico, ácido tíglico, ácido cinâmico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ou ácido p-toluenossulfônico.

12. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 11, em que o ácido é ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido 1-metilciclohexanocarboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotônico, ácido 3,3-dimetilacrílico, ácido tíglico, ácido cinâmico, ácido trifluoroacético ou ácido cloroacético.

13. Processo de preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que um agente de desidratação é adicionado ao sistema de reação.

14. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 13, em que o agente de desidratação é sulfato de magnésio anidro.

15. Processo de preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que o peróxido de hidrogênio é adicionado em um montante de 1 a 5 equivalentes e o anidrido de ácido é adicionado em um montante em excesso de mols em relação ao número de mols de água existente no sistema de reação, ou o composto de adição uréia-peróxido de hidrogênio é adicionado em um montante de 1 a 5 equivalentes, em relação a 3,6-dicloropiridazina.

RESUMO

Patente de Invenção: "**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 1-ÓXIDO DE 3,6-DICLOROPIRIDAZINA**".

5 A presente invenção refere-se a um processo para preparação de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina que consiste em reagir 3,6-dicloropiridazina com um anidrido de ácido e peróxido de hidrogênio de concentração 60% ou menos ou um composto de adição de peróxido de hidrogênio-uréia.