

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 326**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2018 PCT/JP2018/009596**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2018 WO18168815**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2018 E 18766623 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3597648**

54 Título: **Procedimiento de producción de un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituido**

30 Prioridad:

14.03.2017 JP 2017049138

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

04.08.2023

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KOIKE, RYOJI;
HACHISU, YOSHIFUMI;
KITAWAKI, TAKAFUMI y
SHIRAIISHI, SHOHEI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 947 326 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituido

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para producir un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituido.

Técnica anterior

Se sabe que un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituido es útil como medicamento o como materia prima para producirlo, y también es útil para el tratamiento de tumores (bibliografía de patentes 1).

10 En la bibliografía de patentes 1, todos los derivados de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituidos se sintetizan introduciendo un sustituyente en la posición 6 de la 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina utilizada como material de partida mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática, y posteriormente introduciendo un sustituyente en la posición 3 de la misma mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura (bibliografía de patentes 1, por ejemplo, ejemplo 21).

15 Además, como otro procedimiento para sintetizar un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituido, se conoce un procedimiento que comprende introducir un grupo arilo en la posición 3 de la 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina usada como material de partida usando una reacción de sustitución aromática que utiliza la activación de C-H catalizada por paladio (bibliografía que no es patente 1).

20 El procedimiento de síntesis de la bibliografía de patentes 1 tiene la siguiente restricción: un átomo de halógeno es fundamental para el sitio reactivo de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura en el anillo de imidazo[1,2-b]piridazina. Por otro lado, el procedimiento de síntesis de la bibliografía que no es patente 1 es desventajoso porque se requiere una gran cantidad de un catalizador de paladio, y también porque, cuando un sustituyente donador de electrones está presente en el grupo arilo a introducir, el rendimiento se vuelve moderado (bibliografía que no es patente 1, por ejemplo, tabla 2, entrada 11).

Listado de citas

25 *Bibliografía de patentes*

Bibliografía de patentes 1: Documento WO2013-183578

Bibliografía que no es patente

Bibliografía que no es patente 1: Eur. J. Org. Chem., 862-871 (2010)

Sumario de la invención

30 *Problema Técnico*

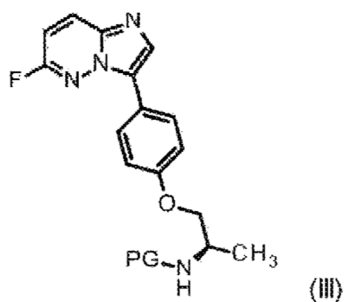
35 La presente invención proporciona un procedimiento para producir un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituido utilizando una reacción de sustitución aromática que utiliza la activación de C-H catalizada por paladio, usando 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina como material de partida, en el que el procedimiento es un procedimiento novel útil desde el punto de vista industrial, en el que se emplea una cantidad pequeña de catalizador de paladio y puede introducirse un grupo arilo con un sustituyente donador de electrones con una estructura compleja, con un rendimiento elevado.

Solución al problema

La presente invención se refiere a los siguientes puntos (1) a (7):

(1) Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III) o una sal del mismo:

40 Fórmula 3

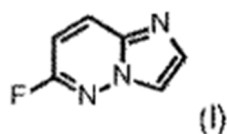


en la que PG representa un grupo protector para un átomo de nitrógeno,

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo:

5

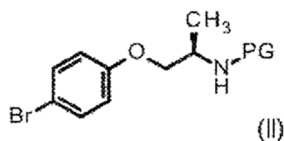
Fórmula 1



con un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo:

10

Fórmula 2



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente,

en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio y una base.

15

(2) El procedimiento según el anterior punto (1), en el que, en las fórmulas (II) y (III), PG es un grupo terc-butoxicarbonilo.

(3) El procedimiento según el anterior punto (1) o (2), en el que el catalizador de paladio consiste en acetato de paladio y tris(2-metilfenil)fosfina.

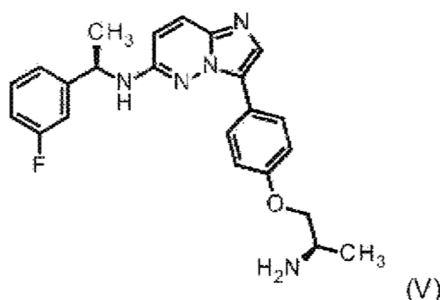
(4) El procedimiento según uno cualquiera de los anteriores puntos (1) a (3), en el que la base es carbonato de potasio.

20

(5) El procedimiento según uno cualquiera de los anteriores puntos (1) a (4), en el que el disolvente es dietilenglicol dimetil éter.

(6) Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (V) o una sal del mismo:

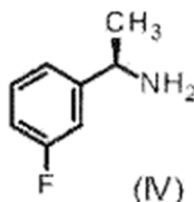
Fórmula 5



comprendiendo el procedimiento:

- 5 una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (III) producido por el procedimiento según uno cualquiera de los anteriores puntos (1) a (5), o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo:

Fórmula 4



- 10 y una etapa de desprotección de PG en el átomo de nitrógeno.

(7) Un procedimiento para producir un adipato del compuesto representado por la fórmula (V) producido utilizando el procedimiento descrito en el anterior punto (6), que comprende formar una sal del compuesto representado por la fórmula (V) utilizando ácido adipico.

- 15 En la presente invención, el "catalizador de paladio" es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio de valencia cero. Los ejemplos de ello son [tris(2-metilfenil)fosfina]paladio(0).

El "catalizador de paladio" de la presente invención incluye un catalizador preparado en un sistema de reacción, por ejemplo, dejando que actúe un ligando de fosfina monodentada, tal como trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina o tris(2-metilfenil)fosfina, o un ligando de fosfina bidentada, tal como 1,1-bis(difenilfosfino)metano o 1,2-bis(difenilfosfino)etano, sobre un compuesto de paladio, tal como cloruro de paladio o acetato de paladio.

- 20 En la presente invención, la reacción puede llevarse a cabo utilizando una cantidad muy pequeña de un catalizador de paladio. La cantidad de catalizador de paladio utilizada es preferentemente del 0,5 al 10 % en moles, y más preferentemente del 1 al 5 % en moles, sobre la cantidad del compuesto de fórmula (I). La cantidad de catalizador de paladio utilizada es además preferentemente del 2 % en moles.

- 25 El grupo protector ("protecting group", PG) para el átomo de nitrógeno que puede utilizarse en la presente invención no presenta ninguna limitación concreta, siempre que sea un sustituyente que reduzca la reactividad del átomo de nitrógeno a una reacción de adición electrófila, por ejemplo, los grupos protectores descritos en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). El grupo protector es preferentemente un grupo *tert*-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo.

- 30 El disolvente que puede utilizarse en la presente invención no presenta ninguna limitación concreta, siempre que no inhiba la reacción de sustitución aromática que implica una reacción de activación de C-H catalizada por paladio. Algunos ejemplos son el tolueno, el ciclopentil metil éter, el 1,4-dioxano y el éter dimetílico de dietilenglicol. El disolvente es preferentemente un disolvente miscible con agua, y un ejemplo del mismo es el éter dimetílico de dietilenglicol.

- 35 El compuesto representado por la fórmula (III) y el compuesto representado por la fórmula (V) según la presente invención pueden convertirse cada uno en una sal haciendo reaccionar los compuestos con un ácido.

Los ejemplos preferidos de la sal incluyen sales de ácidos inorgánicos, que incluyen halohidratos, tales como un fluorhidrato, un clorhidrato, un bromhidrato y un yodhidrato, un nitrato, un perclorato, un sulfato y un fosfato; sales de

ácidos orgánicos, que incluyen alcanosulfonatos C₁-C₆, tales como un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato o un etanosulfonato, sulfonatos de arilo, tales como un bencenosulfonato y un p-toluenosulfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato y un adipato; y sales de aminoácidos, tales como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, un glutamato y un aspartato.

5 Cuando el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal del mismo y el compuesto representado por la fórmula (V) o una sal del mismo según la presente invención se dejan expuestos a la atmósfera o se recristalizan, estos compuestos incorporan moléculas de agua y se convierten en hidratos en algunos casos. Dichos hidratos también se incluyen en la presente invención.

10 Cuando el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal del mismo y el compuesto representado por la fórmula (V) o una sal del mismo según la presente invención se dejan dentro de un disolvente o se recristalizan, estos compuestos absorben un determinado tipo de disolvente y se convierten en solvatos en algunos casos. Tales solvatos también se incluyen en la presente invención.

Efectos ventajosos de la invención

15 La presente invención puede proporcionar un procedimiento para producir un derivado de imidazo[1,2-b]piridazina 3,6-disustituido utilizando una reacción de sustitución aromática que utiliza la activación de C-H catalizada por paladio, usando 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina como material de partida, en el que el procedimiento es un procedimiento nuevo útil desde el punto de vista industrial, en el que se emplea una cantidad pequeña de catalizador de paladio y puede introducirse un grupo arilo con un sustituyente donador de electrones con una estructura compleja, con un rendimiento elevado.

20 Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá a continuación. Las condiciones de reacción de la presente invención no deben interpretarse como limitadas a las mismas. En la presente invención, existe un caso en el que un grupo funcional de un compuesto está protegido por un grupo protector adecuado. Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y un grupo amino. Con respecto a los tipos de grupos protectores y a las condiciones para la introducción y eliminación de dichos grupos protectores, se aplican las descritas en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991).

Breve descripción del dibujo

30 [Figura 1] La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvos de los cristales del compuesto (6) obtenidos en el ejemplo 7. El eje vertical indica la intensidad de difracción como intensidad relativa de la línea (recuentos) y el eje horizontal indica valores del ángulo de difracción 2 θ .

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se explicará con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

35 Cabe señalar que las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados. g: gramo, ml: mililitro, l: litro, MHz: megahercio.

En los ejemplos siguientes, con respecto al espectro de resonancia magnética nuclear (en adelante, denominada RMN de ¹H: 400 MHz), el valor del desplazamiento químico se proporciona como valor de δ (ppm), utilizando tetrametilsilano como sustancia patrón. Para el patrón de desdoblamiento se utilizaron los siguientes símbolos: s, singulete; d, doblete; dd, doblete; m, multiplete; y a, ancho.

40 Además, el aparato de análisis de difracción de rayos X de polvos y las condiciones de análisis fueron los siguientes.

Aparato: D8 Discover con GADDS CST, fabricado por Bruker Axs Fuente de rayos X: CuK α λ = 1,54 angstroms

Procedimiento: procedimiento de reflexión

Tensión del tubo: 40 kV

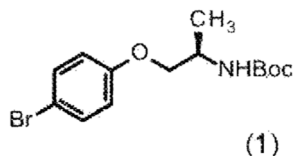
45 Corriente del tubo: 40 mA

Intervalo de exploración: 2° a 42

Velocidad de exploración: 10°/min

Ejemplo 1: [(2R)-1-(4-bromofenoxi)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1)

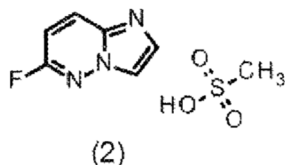
Fórmula 6



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1-bromo-4-fluorobenceno (100 g, 0,57 mol, 1 equiv.), N-metilpirrolidona (500 ml) y D-alaninol (51,5 g, 0,69 mol, 1,2 equiv.), y a continuación se añadió terc-butóxido de potasio (96,1 g, 0,86 mol, 1,5 equiv.) a 40 °C o menos. La mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de aproximadamente 65 °C durante 3 horas y se enfrió hasta 20 °C o menos. A continuación, se añadieron acetato de isopropilo (500 ml) y agua (1000 ml), y se agitó la mezcla resultante. Tras dejar en reposo y separar, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de isopropilo (500 ml) y se reunieron todas las capas orgánicas. La capa orgánica reunida se lavó dos veces con agua (500 ml), y la capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida hasta 300 ml. La operación de añadir etanol (1000 ml) y concentrar la mezcla obtenida a presión reducida hasta 300 ml se repitió dos veces. A esta solución se le añadió tetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta 5 °C o menos. Se disolvió dicarbonato de terc-butilo (162 g, 0,74 mol, 1,3 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml), y la solución resultante se añadió gota a gota a la mezcla a 6 °C o menos durante aproximadamente 2 horas. La mezcla resultante se agitó a 5 °C o menos durante 1 hora, y después se elevó a aproximadamente 20 °C y se agitó durante toda la noche. Se añadió etanol (230 ml) y, a continuación, agua (800 ml) gota a gota durante 1,5 horas. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50 °C durante 1 o más horas, y después se enfrió gradualmente hasta 25 °C y se agitó durante toda la noche. El sólido precipitado se filtró y se lavó con una solución mixta de etanol (230 ml) y agua (270 ml). El sólido se secó al vacío a una temperatura externa de 40 °C para obtener el compuesto del título (1) (170 g).

Ejemplo 2: Metanosulfonato de 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina (2)

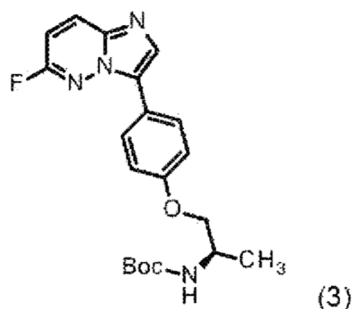
Fórmula 7



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente cloruro de benciltrietilamonio (445 g, 1,95 mol, 1 equiv.) y 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (300 g, 1,95 mol, 1 equiv.) (disponibles en Combi-Block o similares) a dimetilsulfóxido (1500 ml). Se añadió fluoruro de cesio (534 g, 3,51 mol, 1,8 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de 79 °C a 81 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla tolueno (1500 ml) y bicarbonato de sodio (48 g, 0,59 mol, 0,3 equiv.), y a continuación se añadió agua (1500 ml). Se añadió acetonitrilo (600 ml) a la mezcla, se agitó la mezcla resultante y se separaron la capa orgánica y la acuosa. Además, se repitió tres veces la operación de extracción de esta capa acuosa con una solución mixta de tolueno (1500 ml) y acetonitrilo (300 ml), y se reunieron todas las capas orgánicas. La capa orgánica reunida se concentró a presión reducida para ajustar el volumen de líquido a 2400 ml. Se añadió carbono activado (30 g) humedecido con tolueno (150 ml). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 25 °C durante 1 hora, se filtró y se lavó con tolueno (750 ml). Se añadió acetonitrilo (900 ml) y, a continuación, se añadió ácido metanosulfónico (188 g, 1,95 mol, 1 equiv.) gota a gota a una temperatura interna de 22 °C a 37 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se agitó de 27 °C a 31 °C durante 1,5 horas, y después el sólido precipitado se filtró y se lavó con tolueno (900 ml). El sólido se secó a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C durante 5 horas para obtener el compuesto del título (2) (396,9 g).

Ejemplo 3: {(2R)-1-[4-(6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenoxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo (3)

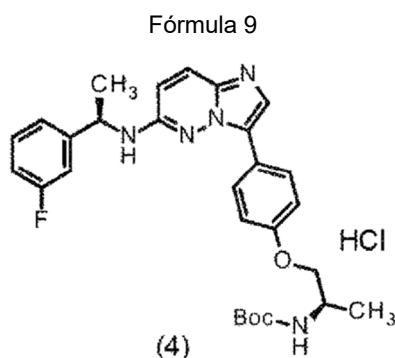
Fórmula 8



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente metil terc-butil éter (12 l), agua (2,6 l), carbonato de potasio (691 g, 5,0 mol, 1,1 equiv.) y el compuesto de fórmula (2) (1,17 kg, 5,0 mol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de 19 °C durante 5 minutos, se dejó en reposo y, a continuación, se retiró la capa acuosa. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida para ajustar el volumen de líquido a 7,5 l. Se añadió éter dimetílico de dietilenglicol (7,5 l), y la mezcla resultante se concentró de nuevo a presión reducida para ajustar el volumen de líquido a 8,25 l. A esta solución se añadieron sucesivamente el compuesto de fórmula (1) (1,5 kg, 4,54 mol, 1 equiv.), tris(2-metilfenil)fosfina (27,7 g, 0,09 mol, 0,02 equiv.), carbonato de potasio (1,26 kg, 9,12 mol) y acetato de paladio (20,4 g, 0,09 mol, 0,02 equiv.), y a continuación se lavó con éter dimetílico de dietilenglicol (0,3 l). La mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de 95 °C a 108 °C durante 9 horas y luego se agitó a una temperatura interna de 58 °C a 61 °C durante 11 horas. Se añadió agua purificada (7,5 l), y la mezcla resultante se calentó hasta una temperatura interna de 71 °C y luego se retiró la capa acuosa. A la capa orgánica se añadió 1-metilimidazol (1,5 l) y la mezcla resultante se enfrió. La mezcla se agitó entre 25 °C y 30 °C durante 40 minutos y, a continuación, se le añadió agua (9 l) de forma intermitente a una temperatura interna de 25 °C a 29 °C durante 1,5 horas. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 25 °C durante 19 horas, y después se filtraron los cristales y se lavaron con una solución mixta de éter dimetílico de dietilenglicol (3 l) y agua (3 l) y después con agua (3 l). El sólido obtenido se secó a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C para obtener el compuesto del título (3) (1,65 kg, 94,1% (peso bruto)).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 4,00 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,10 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 7,6, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 4: Clorhidrato de {(2R)-1-[4-(6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenoxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo (4)

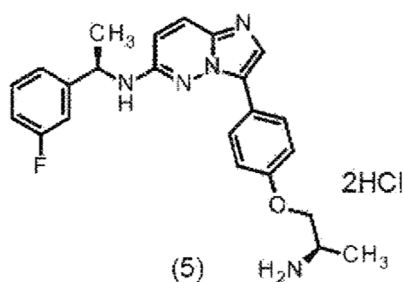


Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente (1R)-1-(3-fluorofenil)etanamina (400 g, 2,87 mol, 1 equiv.), fosfato de trisodio (471 g, 2,87 mol, 1 equiv.), y el compuesto de la fórmula (3) (1,22 kg (peso neto: 1.12 kg), 3,16 mol, 1,1 equiv.) a dimetilsulfóxido (2,4 l). Esta solución mezclada se calentó y se agitó a una temperatura interna de 95 °C a 99 °C durante 55 horas. La solución se enfrió y se le añadieron ciclopentil metil éter (4 l) y agua (8 l) a una temperatura interna de 24 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se retiró la capa acuosa. A continuación, se añadió agua (4 l) a la capa orgánica restante y se volvió a retirar la capa acuosa. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida para ajustar el volumen de líquido a 4 l. El líquido se filtró con ciclopentil metil éter (0,4 l).

Se extrajo una porción de la solución obtenida en una cantidad igual a 5/8 veces la cantidad de la misma y se utilizó en la reacción posterior. A la disolución se añadieron sucesivamente ciclopentil metil éter (0,25 l), tetrahidrofurano (3 l) y agua (0,05 l) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (74,9 g, 1,15 mol, 0,4 equiv.) a una temperatura interna de 23 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 horas y, a continuación, se añadió una solución mixta de ciclopentilo metil éter (1,5 l) y tetrahidrofurano (1,5 l). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado (112 g, 1,72 mol, 0,6 equiv.) en tres porciones cada hora. La mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de 25 °C durante 18 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con una solución mixta de ciclopentilo metil éter (1,25 l), tetrahidrofurano (1,25 l) y agua (0,025 l). El sólido se secó a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C para obtener el compuesto del título (4) (808,0 g).

Ejemplo 5: Diclorhidrato de 3-{4-[(2R)-2-Aminopropoxi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (5)

Fórmula 10



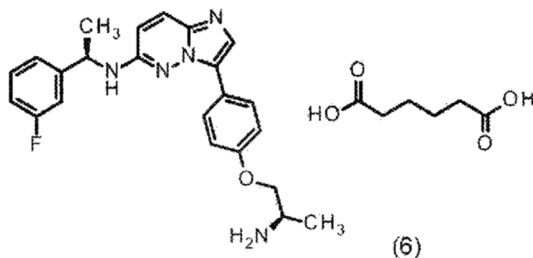
Bajo una atmósfera de nitrógeno, el compuesto de la fórmula (4) (120,0 g) se disolvió en etanol (1080 ml) y luego se le añadió carbono activado (12 g) humedecido con etanol (60 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con etanol (120 ml). A la solución obtenida se le añadió ácido clorhídrico concentrado (43,3 g), se calentó la mezcla resultante y se agitó entre 65 °C y 70 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna de 20 °C durante 2 horas y se agitó a esa temperatura durante 1 hora, y después se enfrió de nuevo hasta 1 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó a una temperatura interna de -1 °C a 1 °C durante 19,5 horas. Después, el sólido precipitado se filtró y se lavó con una solución mixta de etanol frío (240 ml) y agua (6 ml). El sólido se secó a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C para obtener el compuesto del título (5) (100,5 g).

10 Ejemplo 6: 3-{4-[(2R)-2-Aminopropoxi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (V)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron el compuesto de la fórmula (5) (75,5 g, 0,17 mol), etanol (604 ml) y agua (604 ml) y luego se calentaron hasta una temperatura interna de 50 °C para disolver el compuesto. Se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % (68,1 g) a una temperatura interna de 50 °C durante 3 minutos. Después, la mezcla resultante se enfrió hasta una temperatura interna de 1 °C durante 1,5 horas y se agitó durante 18,5 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con una solución mixta fría de etanol (151 ml) y agua (151 ml). El sólido se secó a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C para obtener el compuesto del título (V) (58,8 g).

Ejemplo 7; Adipato de 3-{4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (6)

Fórmula 11

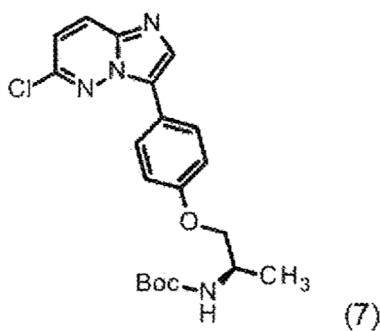


Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió etanol (90 ml) al compuesto de la fórmula (V) (30,0 g, 1 equiv.) y se elevó la temperatura a 50 °C para disolver el compuesto, seguido de filtración. Se disolvió ácido adípico (11,4 g, 1,1 equiv.) en una solución mixta de etanol (75 ml) y agua (75 ml), seguida de filtración. El filtrado se añadió a una solución de 3-{4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina. Se añadió agua (54 ml) y 30,0 mg (al 0,1 % en peso) de cristales de siembra* a una temperatura interna de 27 °C, seguido de agitación durante 18 horas. Se añadió agua (306 ml) a la misma a una temperatura interna de aproximadamente 41 °C durante 1,3 horas y después se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Además, la mezcla se enfrió hasta una temperatura interna de -1 °C durante 1,5 horas y se agitó durante 16,5 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con una solución mixta fría de etanol (18 ml) y agua (42 ml). Los cristales se secaron a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C para obtener cristales del compuesto del título (6) (37,2 g). En la figura 1 se muestra un diagrama de DRX de los cristales obtenidos.

*Los cristales precipitan espontáneamente cuando la solución de reacción se agita durante un largo periodo de tiempo. En este caso, sin embargo, para reducir el tiempo que tardan en precipitar los cristales, se añadieron como cristales de siembra cristales obtenidos previamente en un experimento similar.

35 Ejemplo de referencia: {(2R)-1-[4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenoxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo (7)

Fórmula 12

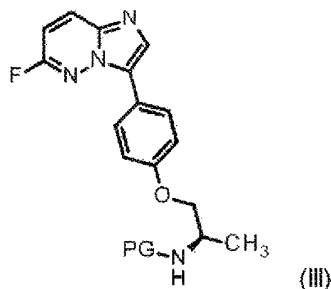


5 La 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina y el compuesto de la fórmula (1) se hicieron reaccionar en las condiciones descritas en la bibliografía que no es patente 1 (acetato de paladio, 0,1 equiv.; trifenilfosfina, 0,2 equiv.; carbonato de potasio, 2 equiv.; tolueno, 110°C; 24 horas). Como resultado, la velocidad de reacción del compuesto de la fórmula (7) en la HPLC fue de aproximadamente un 1,4 %.

10 Contrariamente a la divulgación en la bibliografía que no es patente 1, se descubrió que, cuando se utilizó 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina como material de partida, la introducción de un grupo arilo que tiene un sustituyente donador de electrones con una estructura compleja causó una reducción extremadamente grande del rendimiento. Por el contrario, en el ejemplo 3, que emplea 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina como material de partida, se produjo una alta velocidad de reacción aunque la cantidad del catalizador de paladio utilizado era una quinta parte de la del ejemplo de referencia, y esto demuestra un excelente efecto de la presente invención.

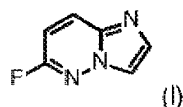
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III) o una sal del mismo:

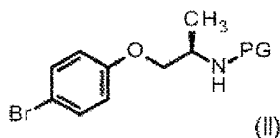


en la que PG representa un grupo protector para un átomo de nitrógeno,

5 comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo:



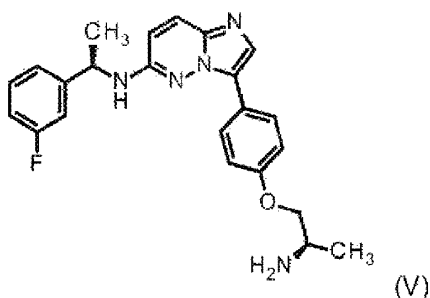
con un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo:



10 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente,

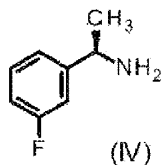
en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio y una base.

2. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (V) o una sal del mismo:



comprendiendo el procedimiento:

15 una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula (III) producido por el procedimiento según la reivindicación 1, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo:



y una etapa de desprotección de PG en el átomo de nitrógeno.

20 3. Un procedimiento para producir un adipato del compuesto representado por la fórmula (V) producido por el procedimiento según la reivindicación 2, que comprende formar una sal del compuesto representado por la fórmula (V) utilizando ácido adipico.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en las fórmulas (II) y (III), PG es un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que, en las fórmulas (II) y (III), PG es un grupo terc-butoxicarbonilo.
- 5 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador de paladio es un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio de valencia cero.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el catalizador de paladio comprende un producto de reacción de una fosfina monodentada o una fosfina bidentada con un compuesto de paladio.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la fosfina monodentada es trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina o tris(2-metilfenil)fosfina.
- 10 9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la fosfina bidentada es 1,1-bis(difenilfosfino)metano o 1,2-bis(difenilfosfino)etano.
10. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el compuesto de paladio es cloruro de paladio o acetato de paladio.
- 15 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el catalizador de paladio comprende un producto de reacción de acetato de paladio y tris(2-metilfenil)fosfina.
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el catalizador de paladio está en una cantidad del 0,5 al 10 % en moles sobre la cantidad del compuesto de fórmula (I).
13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la base es carbonato de potasio.
- 20 14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el disolvente comprende tolueno, ciclopentil metil éter, 1,4-dioxano o dietilenglicol dimetil éter.
15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el disolvente comprende dietilenglicol dimetil éter.

Figura 1

