UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 3-FENIL/HETEROARIL-6-FENOXI-8-ALQUILAMINO-IMIDAZO[1,2-B] PIRIDAZINA

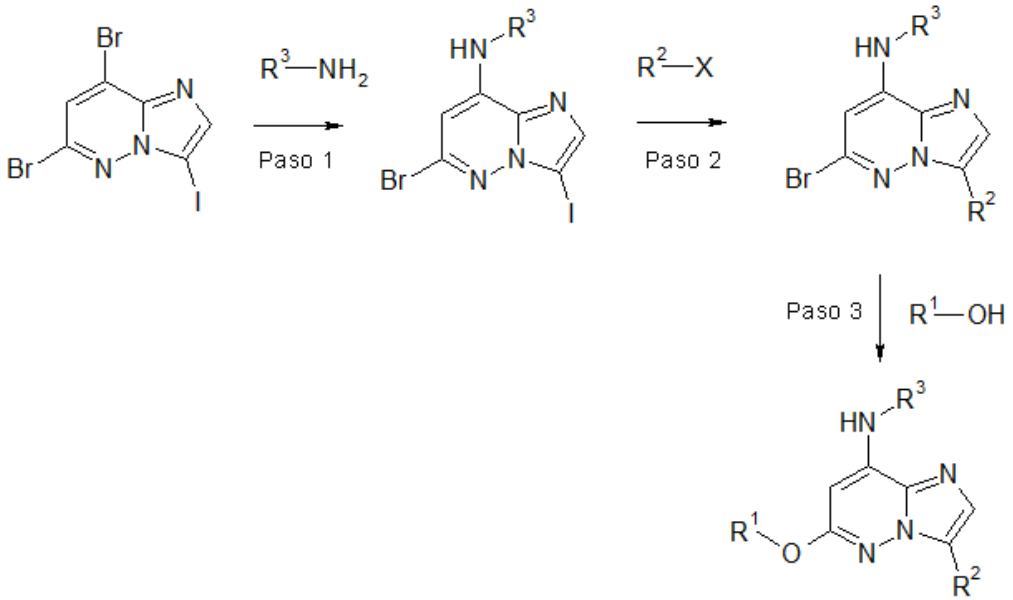
La presente invención hace referencia a métodos para preparar compuestos imidazopiridazina sustituidos de fórmula general (I) como se describe y define en la presente, así como también a compuestos intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con métodos para preparar compuestos imidazopiridazina sustituidos que inhiben la quinasa Mps-1 (huso monopolar 1) (también conocida como tirosina treonina quinasa, TTK).

Se ha descubierto que los derivados de imidazopiridazina inhiben de manera efectiva la quinasa Mps-1. Los derivados de imidazopiridazina y sus métodos de preparación se describen por ejemplo en EP2460805A1 y WO2012/032031A1.

Muchos compuestos descritos en WO2012/032031A1 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema (véase por ejemplo los Ejemplos 253, 254, 256, 257, 258, 259, 260, y 262):



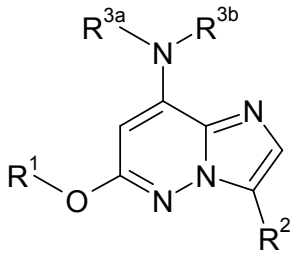
donde R^1 y R^2 son grupos fenilo opcionalmente sustituidos, R^3 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y X es un grupo ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico.

Se observó que la introducción de la amina primaria en el Paso 1 del esquema conduce a la activación del núcleo imidazopiridazina. La introducción del compuesto hidroxi R^1-OH en el Paso 3 del esquema debe llevarse a cabo bajo condiciones comparativamente severas, conduciendo a subproductos indeseados y por lo tanto un rendimiento total que requiere ser mejorado. Adicionalmente, en el caso del proceso de preparación descrito en WO2012/032031A1, se requieren seis equivalentes molares (lo cual constituye

una cantidad con un exceso de cinco moles) del derivado de fenol R^1-OH en el Paso 3 para completar la reacción.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee un método para preparar un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en donde

R^1 representa un grupo fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi;

R^2 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: C_1-C_3-alquilo, -C(=O)N(H)R^4, -C(=S)N(H)R^4;

R^{3a} representa un grupo C_1-C_6-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados

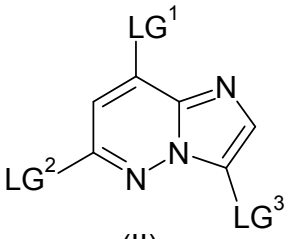
entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros;

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros;

R^4 representa un grupo metilo, etilo o ciclopropilo, donde dicho grupo metilo o etilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, C_1-C_3-alcoxi, y donde dicho grupo ciclopropilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, C_1-C_3-alcoxi;

donde el método comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



(II)

en donde LG^1, LG^2, y LG^3 representan grupos salientes;

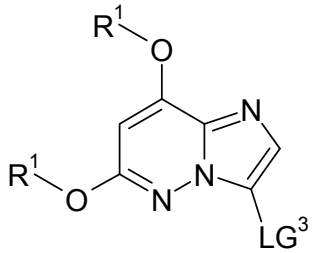
con un compuesto de fórmula general (III):

R^1-OH

(III)

en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I);

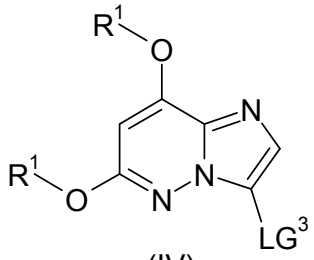
dando así un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I) y LG^3 es como se define para la fórmula general (II);

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I) y LG^3 es como se define para la fórmula general (II);

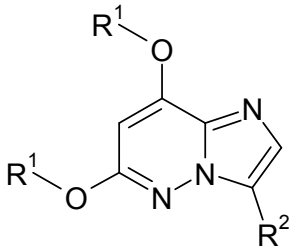
con un compuesto de fórmula general (V):

R^2-Y

(V)

en donde R^2 es como se define para la fórmula general (I) e Y es un grupo que permite reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, incluyendo un grupo ácido borónico, un grupo éster de ácido borónico, un boronato de MIDA, y un fluoroborato de potasio;

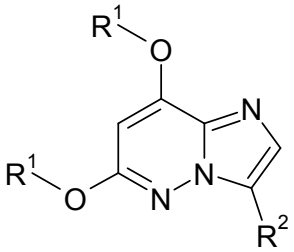
dando así un compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula general (I);

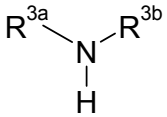
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula general (I);

con un compuesto de fórmula general (VII):



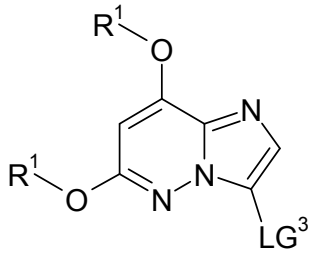
(VII)

en donde R^{3a} y R^{3b} son como se definen para la fórmula general (I);

dando así un compuesto de fórmula general (I).

La presente invención también se relaciona con compuestos que se utilizan en la preparación de los compuestos de fórmula general (I), *supra*.

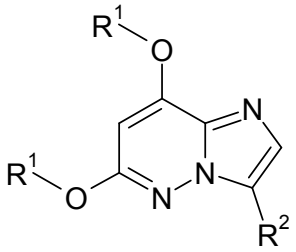
En particular, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (IV):



(IV)

en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I), *supra*, y LG^3 es un grupo saliente.

Además, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (VI):

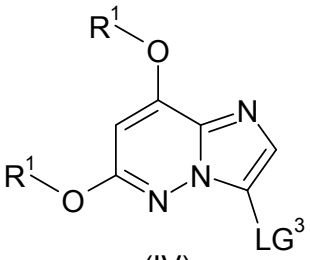


(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula general (I), *supra*.

De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención

abarca el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general (IV):

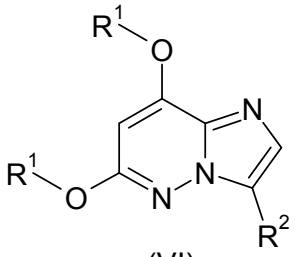


(IV)

en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I), *supra*, y LG^3 es un grupo saliente;

para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*.

De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención abarca el uso de los compuestos intermediarios de fórmula general (VI):



(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula general (I), *supra*,

para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*.

De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención abarca una forma cristalina de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-

trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida obtenida como el producto del método de preparación de acuerdo con la presente invención, caracterizado porque el difractograma de rayos X exhibe picos máximos del ángulo 2 theta a aproximadamente 3,7, 17,4, 21,3, y 23,9.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos mencionados en el presente texto preferiblemente tienen los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno" o "halo" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo.

El término "C_1-C_6-alquilo" preferiblemente significa un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos

de carbono ("C_1-C_4-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("C_1-C_3-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo.

El término "C_1-C_6-alquileno" preferiblemente significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada divalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo $-CH_2-$ ("metileno" o "C_1-alquileno") o, por ejemplo $-CH_2-CH_2-$ ("etileno" o "C_2-alquileno"), $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(H)(CH_3)-CH_2-$ o $-C(CH_3)_2-$) ("propileno" o "C_3-alquileno"), o, por ejemplo $-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$), $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("butileno" o "C_4-alquileno"), "$-C_5$-alquileno", por ejemplo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("*n*-pentileno"), o "C_6-alquileno", por ejemplo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ("*n*-hexileno"). Particularmente, dicha cadena alquileno tiene 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono ("C_1-C_5-alquileno"), más particularmente 1 o 2 átomos de carbono ("C_1-C_2-alquileno"), o, 3, 4, o 5 átomos de carbono ("C_3-C_5-alquileno").

El término "halo-C_1-C_3-alquilo" preferiblemente significa un grupo hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado en donde el término "C_1-C_3-alquilo" se define *supra*, y en donde uno o más átomos de

hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, por ejemplo donde los átomos de halógeno son independientes entre sí. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_3-alquilo es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$ o $-CH_2CH_2CF_3$.

El término "C_1-C_3-alcoxi" preferiblemente significa un grupo hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula -O-(C_1-C_3-alquilo), en donde el término "C_1-C_3-alquilo" se define *supra*, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi.

El término "halo-C_1-C_3-alcoxi" preferiblemente significa un grupo C_1-C_3-alcoxi monovalente saturado lineal o ramificado, como se define *supra*, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C_1-C_3-alcoxi es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$ o $-OCH_2CF_3$.

El término "heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros", significa un anillo hidrocarbonado monocíclico monovalente saturado que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre -C(=O)-, -O-

, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-N(R^a)-$, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3-alquilo; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo se una al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno.

El término "C_1-C_6", como se lo utiliza en este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_6-alquilo", significa un grupo alquilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1-C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C_1-C_6, C_2-C_5, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; particularmente C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; más particularmente C_1-C_4; en el caso de "C_1-C_3-alcoxi", "halo-C_1-C_3-alquilo" o "halo-C_1-C_3-alcoxi", aun más particularmente C_1-C_2.

El término "heteroarilo" preferiblemente significa un sistema de anillos aromático monocíclico monovalente que tiene 5 o 6 átomos del anillo, y que contiene uno o más heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes, donde dicho heteroátomo puede ser oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo,

tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4*H*-pirazolilo etc., o piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.

En general, y salvo que se especifique lo contrario, los radicales heteroarilo o heteroarileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros de posición de los mismos. De este modo, por ejemplo y de manera ilustrativa y no restrictiva, el término piridilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo; o el término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es un grupo piridinilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por un sustituyente seleccionado entre el grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

El término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o

unidades especificados.

Como se lo utiliza en la presente, el término "grupo saliente" hace referencia a un átomo o grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como una especie estable llevándose los electrones del enlace. Preferiblemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o iodo, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, nonafluorobutansulfoniloxi, (4-bromo-bencen)sulfoniloxi, (4-nitro-bencen)sulfoniloxi, (2-nitro-bencen)sulfoniloxi, (4-isopropil-bencen)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-bencen)sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-bencen)sulfoniloxi, (4-tertbutil-bencen)sulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, y (4-metoxi-bencen)sulfoniloxi.

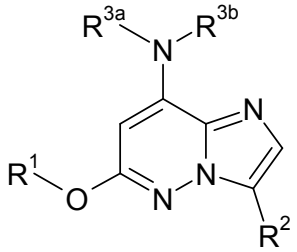
Los compuestos e intermediarios producidos de acuerdo con los pasos (a), (b), y (c) pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es conocida por los especialistas en la materia y pueden existir diversas formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos los compuestos pueden precipitarse de la solución agregando un anti-solvente o agregándose sobre un anti-solvente.

El anti-solvente, por ejemplo agua, puede contener aditivos, por ejemplo N-acetilcisteína, un secuestrante de paladio. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, particularmente cromatografía flash, usando por ejemplo cartuchos rellenos de gel de sílice, por ejemplo de Separtis como por ejemplo gel de sílice Isolute® Flash (cromatografía sobre gel de sílice) o gel de sílice Isolute® Flash NH2 (cromatografía sobre aminofase-gel de sílice) en combinación con un sistema cromatográfico adecuado como por ejemplo un sistema Flashmaster II (Separtis) o Isolera (Biotage) y eluyentes como por ejemplo gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de arreglo de diodos y/o un espectrómetro de masa con ionización por electrorrociado en línea en combinación con una columna rellena en fase reversa adecuada y eluyentes como por ejemplo gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos como por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

Generalmente, el progreso de los pasos de reacción (a), (b), y (c) puede monitorearse retirando alícuotas

del reactor y analizándolas por métodos adecuados como por ejemplo cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía gaseosa (GC), cromatografía líquida (LC) o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), o una combinación de GC/espectroscopía de masa (MS), LC/MS, entre otras técnicas conocidas.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en donde

R^1 representa un grupo fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi.

En una forma realización preferida, R^1 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre:

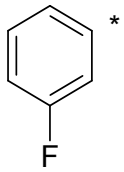
halógeno, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi.

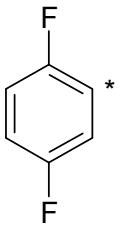
En otra forma de realización preferida, R^1 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre:
halógeno, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, halo-C_1-C_2-alquilo, halo-C_1-C_2-alcoxi.

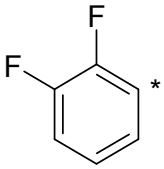
En otra forma de realización preferida, R^1 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre:
flúor, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, fluoro-C_1-C_2-alquilo, fluoro-C_1-C_2-alcoxi.

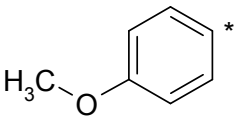
En otra forma de realización preferida, R^1 representa un grupo fenilo que está sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre:
flúor, metoxi.

En otra forma de realización preferida, R^1 representa un grupo seleccionado entre:

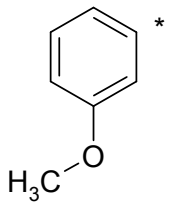


,


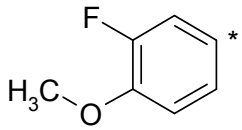
,


,


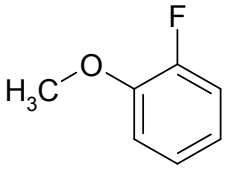
,



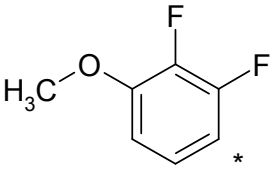
,



,



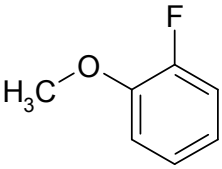
,



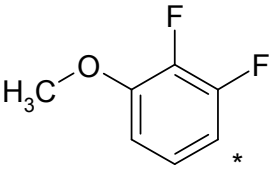
;

donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^1 representa un grupo seleccionado entre:



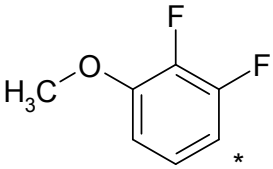
,



;

donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^1 representa:



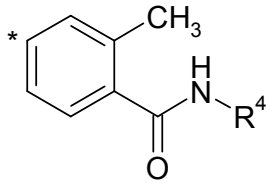
;

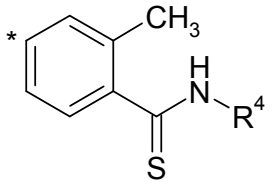
donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

R^2 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3

sustituyentes seleccionados entre: C_1-C_3-alquilo, -C(=O)N(H)R^4, -C(=S)N(H)R^4.

En una forma realización preferida, R^2 se selecciona entre:

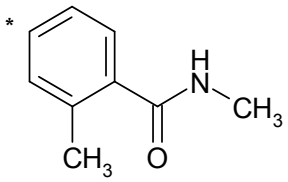


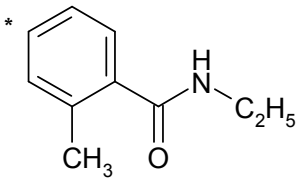
,


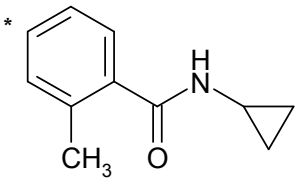
;

donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

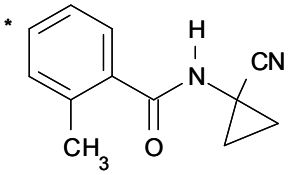
En otra forma de realización preferida, R^2 se selecciona entre:

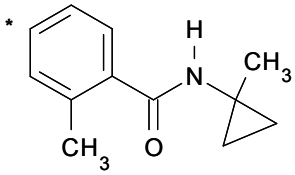


,


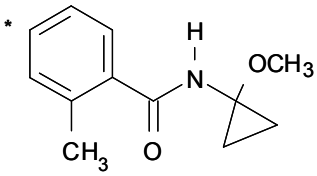
,


,



,


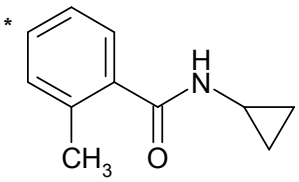
,



;

donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

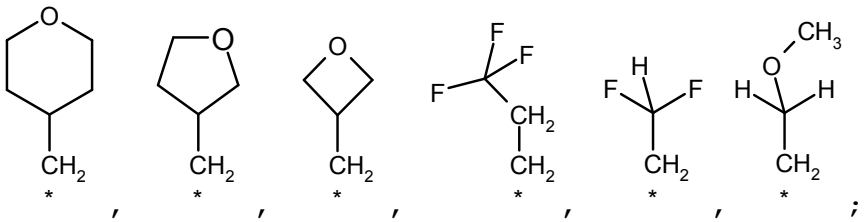
En otra forma de realización preferida, R^2 representa:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula.

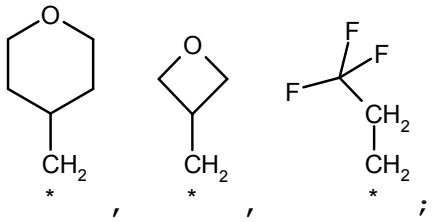
R^{3a} representa un grupo C_1-C_6-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros.

En una forma realización preferida, R^{3a} representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

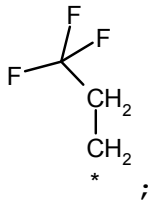
En otra forma de realización preferida, R^{3a} representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al

resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^{3a} representa



;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula.

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros.

En una forma realización preferida, R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi.

En otra forma de realización preferida, R^{3b} representa un átomo de hidrógeno.

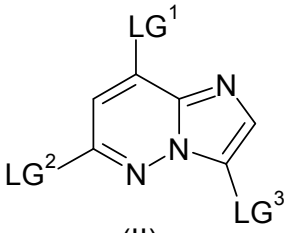
R^4 representa un grupo metilo, etilo o ciclopropilo, donde dicho grupo metilo o etilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halo, -OH, -CN, C_1-C_3-

alcoxi; donde el grupo ciclopropilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halo, -OH, -CN, C_1-C_3-alcoxi.

En una forma realización preferida, R^4 se selecciona entre: metilo, etilo, ciclopropilo.

En otra forma de realización preferida, R^4 representa ciclopropilo.

El método de la presente invención comprende un paso (a), en donde un compuesto de fórmula general (II):



(II)

en donde LG^1 representa un grupo saliente, LG^2 representa un grupo saliente, y LG^3 representa un grupo saliente;

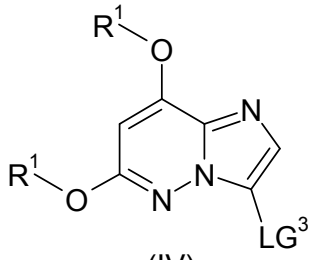
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):

R^1-OH

(III)

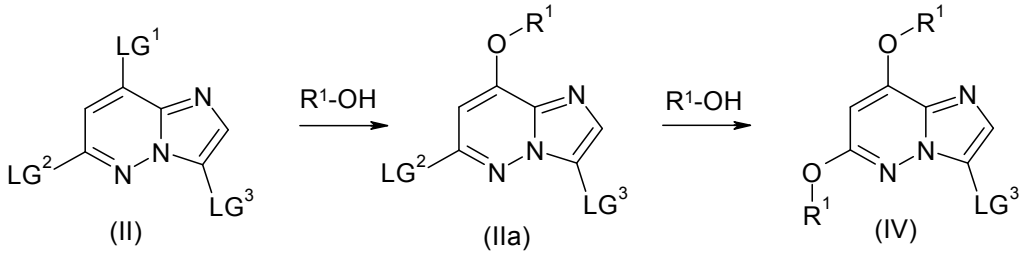
en donde R^1 es como se define *supra*;

dando así un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) usualmente es un proceso en dos pasos en donde usualmente el grupo saliente LG^1 primero se reemplaza por la unidad R^1-O-:



(II) (IIa) (IV)

Preferiblemente, LG^1 se selecciona entre: fluoro, cloro, bromo, iodo, trifluorometansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, y metansulfoniloxi.

En una forma realización más preferida, LG^1 representa un átomo de bromo.

Preferiblemente, LG^2 se selecciona entre: fluoro, cloro, bromo, iodo, trifluorometansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, y metansulfoniloxi.

En una forma realización más preferida, LG^2 representa un átomo de bromo o un átomo de cloro.

Preferiblemente, LG^3 representa un átomo de iodo o un átomo de bromo.

En una forma realización más preferida, LG^3 representa un átomo de iodo.

En una forma realización aun más preferida, LG^1 representa un átomo de bromo, LG^2 representa un átomo de bromo o un átomo de cloro, y LG^3 representa un átomo de iodo.

Los compuestos de fórmula (II) y (III) pueden estar disponibles comercialmente o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la materia, por ejemplo aplicando los procedimientos descritos en WO2007/38314A2, WO2012/032031A1, EP2460805, y/o WO2014/80633A1.

El acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en principio puede llevarse a cabo por medio de una reacción de sustitución aromática nucleofílica, en un solvente adecuado, como por ejemplo N-metilpirrolidinona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), acetato de etilo, acetato de isopropilo, metilisobutilcetona (MIBK), tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, o sulfolano, o mezclas de dichos solventes, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo carbonato de cesio, carbonato de potasio o fosfato de potasio.

En una forma realización preferida, el paso (a) se lleva a cabo en N-metilpirrolidinona (NMP) como solvente usando carbonato de cesio como base sin ningún catalizador adicional y sin ningún ligando.

En otra forma de realización preferida, el paso (a) se lleva a cabo en dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente usando carbonato de potasio o carbonato de cesio como base sin ningún catalizador adicional y sin ningún ligando.

La conversión del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IIa) usualmente ocurre a temperatura ambiente.

Preferiblemente, la mezcla de reacción para la conversión de un compuesto de fórmula (II) a un compuesto de fórmula (IV) se calienta bajo agitación a temperatura elevada en el rango de 40 °C a 110 °C.

Por lo tanto, la sustitución de $-LG^1$ y $-LG^2$ por R^1-O- se lleva a cabo bajo condiciones comparativamente suaves y con una menor cantidad del compuesto hidroxi R^1-OH que en el caso del método de preparación descrito en WO2012/032031A1. La introducción correspondiente del grupo -O-arilo o -O-heteroarilo en los ejemplos 253, 254, 256, 257, 258, 259, 260, y 262 de WO2012/032031A1 se lleva a cabo a temperaturas mucho mayores de 120 °C a 130 °C y se usa una gran cantidad en exceso del

compuesto hidroxi R^1-OH.

En una forma realización preferida, la reacción en NMP se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

En otra forma de realización preferida, la reacción en DMSO se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 80 °C a 120 °C, preferiblemente en el rango de 95 °C a 105 °C.

El acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en principio también puede llevarse a cabo por medio de una reacción de acoplamiento de tipo Ullmann en un solvente adecuado, como por ejemplo NMP, DMF, DMA, DMSO, acetonitrilo, agua, 1,4-dioxano, colidina (en particular 2,4,6-trimetilpiridina o 2,3,5-trimetilpiridina), diglima, isobutiramida, una mezcla de NMP y 1,1,3,3-tetrametilurea, o sulfolano, o mezclas de dichos solventes, en presencia de un catalizador adecuado, como por ejemplo un catalizador basado en cobre como diacetato de cobre(II), ioduro de Cu(I) (en combinación con n-butilimidazol y Cs_2CO_3 en NMP), CuI (en combinación con tetrametiletilendiamina y K_3PO_4 en DMSO) o CuI (en combinación con ácido picolínico y K_3PO_4 en DMSO) y en presencia de una base adecuada, como por ejemplo carbonato de cesio. Opcionalmente,

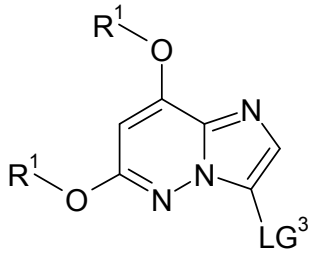
pueden agregarse ligandos adecuados como N,N-dimetilglicina o pirrolidon-2-ilfosfonato ácido de fenilo.

Una vez completa la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), la mezcla de reacción preferiblemente se enfría hasta una temperatura en el rango de 50 °C a 60 °C. El tratamiento posterior preferiblemente se lleva a cabo agregando tetrahidrofurano (THF) a la mezcla de reacción que preferiblemente contiene NMP o DMSO. Las sales inorgánicas se disuelven mediante la adición de agua que preferiblemente se calienta hasta la temperatura de la mezcla de reacción (50 °C a 60 °C). Usualmente el producto precipita después de la disolución de las sales inorgánicas.

Luego el THF puede eliminarse mediante destilación antes de la aislación mediante filtración con el fin de disminuir el contenido de producto en el licor madre.

El tratamiento posterior con THF conduce a un producto que puede filtrarse muy efectivamente.

El método de la presente invención comprende además el paso (b), en donde el compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

en donde R^1 y LG^3 son como se definen *supra*;

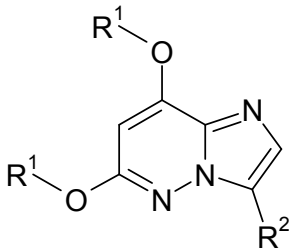
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (V):

R^2-Y

(V)

en donde R^2 es como se define *supra*, e Y es un grupo que permite reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, incluyendo un grupo ácido borónico, un grupo éster de ácido borónico, un boronato de MIDA, y un fluoroborato de potasio;

dando así un compuesto de fórmula general (VI):

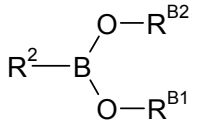


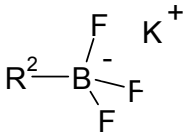
(VI)

Los compuestos de fórmula (V) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse por ejemplo a partir de haluros de arilo [véase por ejemplo K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L Buchwald, Angew. Chem. 2007, 119, 5455 o T. Graening, Nachrichten aus der

Chemie, Jan 2009, 57, 34]. También pueden encontrarse ejemplos para la preparación de compuestos de fórmula (V) por ejemplo en WO2012/032031A1, EP2460805, y WO2014/80633A1. Los compuestos de fórmula (V) también pueden prepararse *in situ* a partir de haluros de arilo y reactivos como por ejemplo tetrahidroxidiboro o bis(pinacolato)diboro y se usan para el acoplamiento de Suzuki sin aislación previa.

En una forma realización preferida, R^2-Y se selecciona entre:



,


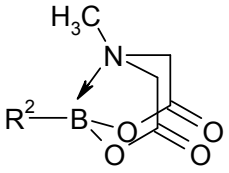
;

donde R^{B1} y R^{B2} representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo;

o

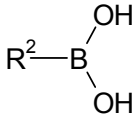
R^{B1} y R^{B2} juntos representan un grupo C_1-C_6-alquileno.

En otra forma de realización preferida, R^2-Y representa un boronato de ácido N-metiliminodiacético (MIDA):



.

En otra forma de realización preferida, R^2-Y representa



.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden convertirse a compuestos de fórmula general (VI) por reacción con R^2-Y en presencia de un sistema catalizador adecuado, como por ejemplo un catalizador basado en paladio como por ejemplo Pd/C, $Pd(OH)_2$, acetato de paladio (II), $Pd(dba)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$, $Pd(\eta^3$-1-$PhC_3H_4)(\eta^5$-$C_5H_5)$ (Organometallics 2012, 31, 2470-2475; J. Org. Chem. 2012, 77, 6908-6916), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) o (1,1,-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) y opcionalmente aditivos adecuados, como por ejemplo fosfinas como por ejemplo $P(oTol)_3$ o trifenilfosfina y opcionalmente con una base adecuada, como por ejemplo carbonato de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio o fosfato de potasio tribásico en un solvente adecuado, como por ejemplo acetonitrilo, DMF, NMP, 1,4-dioxano, THF, 2-metiltetrahidrofurano, DME, agua o mezclas de estos solventes a temperaturas en el rango de temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente el punto de ebullición del solvente usado.

En una forma realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, donde la mezcla preferiblemente tiene una relación de cantidad en

volumen de THF/agua en el rango de 9:1 a 4:6, usando bis(dibencilidenacetona)paladio(0) como catalizador, sin ligando fosfina, y con fosfato de potasio como base a una temperatura en el rango de 60 °C a 80 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C, con preferencia máxima el punto de ebullición de la solución, usando como educto un compuesto de fórmula (IV) en donde LG^3 es un átomo de iodo. De manera sorprendente se descubrió que la reacción catalizada por Pd(0) realizada sin ligando fosfina conduce a un mayor rendimiento que la reacción análoga con un ligando fosfina.

En otra forma de realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, donde la mezcla preferiblemente tiene una relación de cantidad en volumen de THF/agua en el rango de 9:1 a 4:6, usando $Pd(\eta^3\text{-}1\text{-}PhC_3H_4)(\eta^5\text{-}C_5H_5)$ como catalizador y K_3PO_4 como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

En otra forma de realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de acetonitrilo/agua, donde la mezcla preferiblemente tiene una relación de cantidad en volumen de acetonitrilo/agua en el rango de 2:1 a 1:2, usando $Pd(\eta^3\text{-}1\text{-}PhC_3H_4)(\eta^5\text{-}C_5H_5)$ como catalizador y K_2CO_3 como base, a una temperatura en el

rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

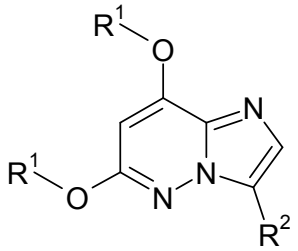
En otra forma de realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, donde la mezcla preferiblemente tiene una relación de cantidad en volumen de THF/agua en el rango de 2:1 a 1:2, usando aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano como catalizador y K_3PO_4 como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

Una vez completa la reacción, puede agregarse N-acetilcisteína a la mezcla de reacción con el fin de eliminar el Pd. De manera sorprendente se descubrió que el producto del paso de reacción (b) presente en la mezcla de THF/agua es considerablemente estable contra el ataque nucleofílico de N-acetilcisteína.

El producto crudo puede aislarse filtrando la totalidad de la mezcla. El producto puede limpiarse lavando con una mezcla de THF/agua, y disolviendo en NMP (a una temperatura en el rango de 55 °C a 75 °C). La cantidad de paladio residual puede reducirse agregando carbón activado y agitando o filtrando la solución a través de un filtro que contiene carbón activado. Mediante la adición de agua o una solución

acuosa de N-acetilcisteína (aproximadamente 1% en peso, con el fin de reducir adicionalmente el contenido de Pd) el producto limpio se precipita de la solución.

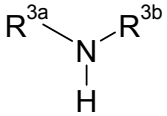
El método de la presente invención comprende además el paso (c), en donde el compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen *supra;*

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (VII):



(VII)

en donde R^{3a} y R^{3b} son como se definen *supra;*

dando así un compuesto de fórmula general (I).

La sustitución selectiva de uno de los grupos R^1-O- en la fórmula (VI) por un grupo $-N(R^{3b})R^{3a}$ puede llevarse a cabo en un solvente adecuado como por ejemplo DMA, N,N-dimetilformamida, DMSO, sulfolano o 1-metilpirrolidin-2-ona, a temperaturas en el rango de temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente.

En una forma realización preferida, el paso (c) se lleva a cabo en NMP como solvente, donde el solvente opcionalmente también contiene entre 1 y 20 % en peso de agua, a una temperatura en el rango de 60 °C a 70 °C, preferiblemente sin ningún otro aditivo.

En otra forma de realización preferida, el paso (c) se lleva a cabo en dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, a una temperatura en el rango de 90 °C a 110 °C, preferiblemente en el rango de 95 °C a 105 °C, sin ningún otro aditivo.

De manera sorprendente se descubrió que la sustitución es muy selectiva: la sustitución ocurre en la posición 8 del núcleo imidazopiridazina solamente.

Cuando la reacción del paso (c) se lleva a cabo en NMP a una temperatura de aproximadamente 65 °C se necesitan aproximadamente entre 6 y 9 equivalentes de la amina. Cuando la reacción se lleva a cabo en DMSO a una temperatura en el rango de 90 °C a 110 °C, 1,5 equivalentes de la amina son suficientes para convertir completamente el compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (I). En una forma realización preferida, el paso (c) se lleva a cabo con entre 1,3 y 2,5 equivalentes molares del compuesto de fórmula (VII) en relación a la cantidad del compuesto de fórmula (VI), lo que significa que se usan entre 1,3 y 2,5 moles de

un compuesto de fórmula (VII) para la conversión de 1 mol de un compuesto de fórmula (VI) a un compuesto de fórmula (I).

El producto puede aislarse mediante la adición de la mezcla de reacción sobre agua. El producto precipitado puede filtrarse y limpiarse.

En una forma realización preferida, la mezcla de reacción que contiene el producto crudo obtenido del paso (c) se enfría a una temperatura en el rango de 45 °C a 55 °C y luego se diluye con THF con el fin de reducir su viscosidad. Puede usarse carbón activado para eliminar el Pd residual.

Debe comprenderse que la presente invención también hace referencia a cualquier combinación de las formas de realización preferidas descritas en la presente.

Aun más particularmente, la presente invención abarca métodos de preparación de los compuestos de fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, *infra*.

En una forma realización preferida, la presente invención se relaciona con un método para la preparación de un compuesto seleccionado entre:

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(oxetan-3-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-

2-metilbenzamida (compuesto (A)), N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (compuesto (B), y N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (compuesto (C)). Como se describe en WO 2014/131739, los compuestos (A), (B) y (C) de manera sorprendente exhiben un perfil total superior con respecto a la actividad inhibitoria de la quinasa Mps-1 en un ensayo funcional (ensayo de punto de comprobación del ensamblaje del huso), actividad antiproliferativa (ensayo de proliferación con células HeLa), estabilidad metabólica (estabilidad metabólica *in vitro* en hepatocitos de rata) e interacción potencial entre fármacos (inhibición de enzima hepática CYP3A4).

En aun otra forma de realización preferida, la presente invención se relaciona con un método para la preparación de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, donde el método comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar 8-bromo-6-cloro-3-

iodoimidazo[1,2-b]piridazina o 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina con 2,3-difluoro-4-metoxifenol; dando así 6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina;

(b) hacer reaccionar 6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina con ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico; dando así 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida;

(c) hacer reaccionar 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida con 3,3,3-trifluoropropan-1-amina; dando así N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida.

En una forma realización preferida, el paso (a) se lleva a cabo en N-metilpirrolidinona (NMP) como solvente, usando carbonato de cesio como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

En otra forma de realización preferida, el paso (a) se lleva a cabo en DMSO como solvente, usando carbonato de potasio o carbonato de cesio como base, a

una temperatura en el rango de 60 °C a 100 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

En una forma realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua usando bis(dibencilidenacetona)paladio(0) como catalizador y fosfato de potasio como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 80 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

En otra forma de realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua usando $Pd(\eta^3\text{-}1\text{-}PhC_3H_4)(\eta^5\text{-}C_5H_5)$ como catalizador y K_3PO_4 como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

En otra forma de realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de acetonitrilo/agua, usando $Pd(\eta^3\text{-}1\text{-}PhC_3H_4)(\eta^5\text{-}C_5H_5)$ como catalizador y K_2CO_3 como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

En otra forma de realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, usando aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano como catalizador y K_3PO_4 como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

Preferiblemente, el paso (c) se lleva a cabo en dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, a una temperatura en el rango de 90 °C a 110 °C, preferiblemente en el rango de 95 °C a 105 °C, sin ningún otro aditivo.

De manera sorprendente se descubrió puede obtenerse que una forma cristalina de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida agregando la mezcla de reacción obtenida del paso (c) sobre agua con el fin de precipitar el producto, luego, después de secar opcionalmente el producto precipitado, suspendiendo el producto precipitado en tolueno, calentando la suspensión al punto de ebullición de la suspensión con el fin de eliminar en forma azeotrópica el agua residual, y luego enfriando la suspensión a una temperatura por debajo de 50 °C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 19 °C a 26 °C.

De manera alternativa, la mezcla de reacción obtenida del paso (c) se diluye con THF y luego se agrega agua. El THF se destila, y el producto precipitado se retira por filtración. Luego el producto se suspende en tolueno, la suspensión se calienta al punto de ebullición de la suspensión con el fin de

eliminar en forma azeotrópica el agua residual, y luego la suspensión se enfría a una temperatura por debajo de 50 °C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 19 °C a 26 °C.

Por lo tanto, en aun otra forma de realización preferida, el método descrito precedentemente comprende además los siguientes pasos:

(d) agregar el producto N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida obtenido en el Paso (c) sobre agua con el fin de precipitar el producto;

(e) opcionalmente secar el producto precipitado obtenido en el Paso (d) al vacío;

(f) suspender el producto precipitado obtenido en el Paso (d) o (e) en tolueno y calentar la suspensión al punto de ebullición de la suspensión con el fin de eliminar en forma azeotrópica el agua residual;

(g) enfriar la suspensión obtenida en el Paso (f) a una temperatura por debajo de 50 °C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 19 °C a 26 °C, obteniendo así N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida en forma cristalina.

La forma cristalina de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-

difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida se filtra fácilmente; la pérdida de material que queda en el licor madre de tolueno es despreciable.

WO 2014/131739 describe un método para la preparación de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida para dar un material amorfo. La forma cristalina de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida obtenida por el proceso descrito precedentemente aún no ha sido descrita.

La Fig. 1 muestra el difractograma de rayos X de la forma cristalina de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida. La Tabla 1 provee los datos de difracción en polvo correspondientes (máximas reflexiones):

Tabla 1: Datos de difracción de rayos X en polvo; máximas reflexiones

D (Å)	**2Theta (°)**
23,51	**3,7**
8,20	10,8
8,00	11,1
6,36	13,9
5,56	15,9
5,44	16,3
5,08	**17,4**
4,63	19,1
4,50	19,7
4,40	20,2
4,29	20,7
4,17	**21,3**
4,13	21,5
4,02	22,1
3,89	22,8
3,86	23,0
3,71	**23,9**
3,67	24,2
3,51	25,3
3,48	**25,6**
3,42	**26,1**
3,11	28,7

La recolección de datos para la difracción de rayos X en polvo (XRPD) se llevó a cabo en modo de transmisión en difractómetros de polvo automatizados STOE usando radiación $CuK\alpha_1$ monocromatizada con germanio. El tubo de rayo X con ánodo de cobre se operó a 40 kV y 40 mA. Los escaneos 2θ se realizaron entre 2° ≤ 2θ ≤ 40° 2θ ≤ 35° (incremento 0,5°). La obtención de datos y su evaluación se realizaron usando el paquete de software STOE $WinX^{pow}$.

La presente invención además provee N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida en forma cristalina, caracterizada porque el difractograma de rayos X exhibe picos máximos del ángulo 2 theta a aproximadamente 3,7, 17,4, 21,3, y 23,9.

Los especialistas en la materia comprenderán que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X con un error de medición que depende de las condiciones de medición utilizadas. En particular, es de conocimiento general que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las características cristalinas del material y las condiciones de medición usadas. Además se comprende que las intensidades relativas también pueden variar

dependiendo de las condiciones experimentales y, de manera acorde, el orden exacto de intensidad no debe tenerse en cuenta. Adicionalmente, un error de medición del ángulo de difracción theta para un patrón de difracción de rayos X convencional a una temperatura dada es típicamente aproximadamente ± 0,1, y dicho grado de error de medición debe considerarse correspondiente a los ángulos de difracción mencionados precedentemente. En consecuencia, el término "aproximadamente", cuando se lo utiliza en la presente en relación a patrones de difracción de rayos X en polvo significa que las formas cristalinas de la presente invención no se limitan a las formas cristalinas que proveen patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X ilustrados en la Figura adjunta provista en la presente. Cualquier cristal que provea patrones de difracción de rayos X que sean sustancialmente idénticos a los provistos en la Figura adjunta se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Los especialistas en la materia serán capaces de discernir si las formas polimórficas de un compuesto son iguales aunque sus patrones de difracción de rayos X no sean completamente idénticos.

Se descubrió que la forma cristalina de N-

ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida preparada por medio del método de la presente invención que comprende los pasos (a) a (g), *supra*, se caracteriza por tener una distribución de tamaño de partícula ventajosa. La Tabla 2 muestra la distribución del tamaño de partícula de 6 lotes diferentes de N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida representados por los valores X90, X50, y X10. La distribución del tamaño de partícula se determinó en una dispersión seca usando el dispositivo "Sympatec Helos" y el método "AM-PE 69" (Pharmdoss).

Los lotes Nros. 1 a 5 se prepararon por medio del método de la presente invención que comprende los pasos (a) a (c), *supra*. En el caso de los lotes Nros. 2 a 5, el método de preparación comprendió los pasos adicionales (d) a (g) (en el caso del lote Nro. 1 no se aplicaron los pasos (d) a (g)).

Puede observarse claramente que las partículas de los lotes Nros. 2 a 5 son menores que las partículas del lote Nro. 1 y la distribución es más uniforme. En el caso de los lotes Nros. 2 a 5, puede no ser necesaria una micronización adicional de las partículas

con el fin de incrementar la solubilidad o biodisponibilidad del fármaco final.

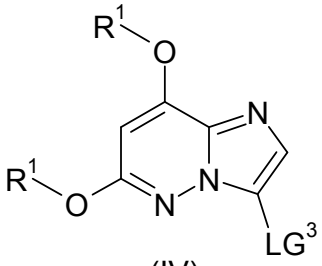
Tabla 2: Distribución del tamaño de partícula

Lote Nro.	X90 [µm]	X50 [µm]	X10 [µm]
1	249,0	18,2	2,0
2	36,1	5,3	1,4
3	9,9	4,1	1,2
4	13,2	4,2	1,3
5	12,4	4,0	1,2

X90 = diámetro de partícula correspondiente a 10% de la distribución acumulativa de tamaño inferior en volumen, µm. X10 = diámetro de partícula correspondiente a 90% de la distribución acumulativa de tamaño inferior en volumen, µm. X50 = diámetro de partícula correspondiente a 50% de la distribución acumulativa de tamaño inferior en volumen, µm.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos intermediarios que son útiles para la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el método descrito en la presente.

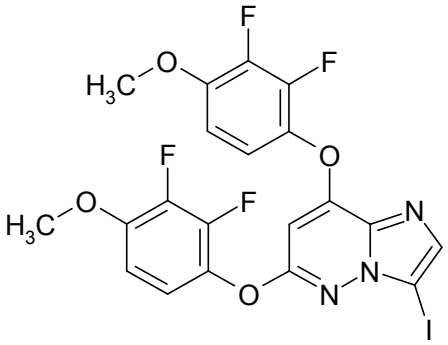
En particular, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (IV):



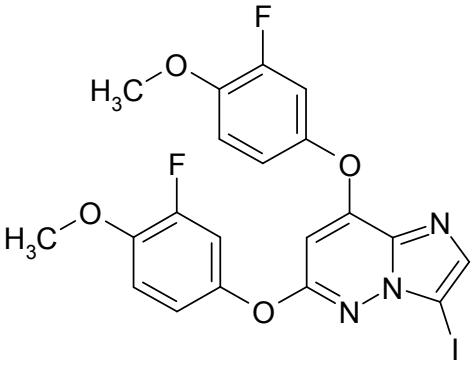
(IV)

en donde R^1 y LG^3 son como se definen *supra*.

En una forma realización preferida el compuesto de fórmula general (IV) se selecciona entre:

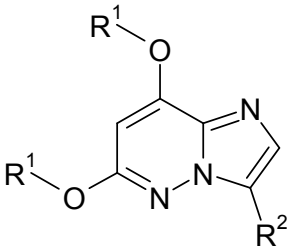


,



.

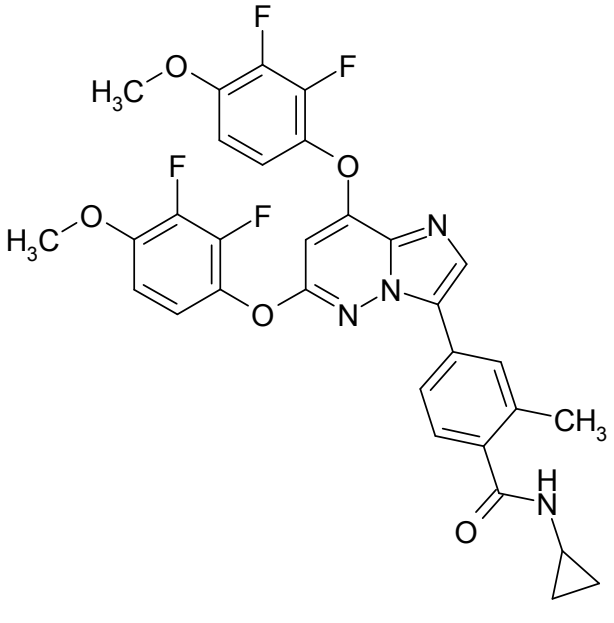
Además, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (VI):



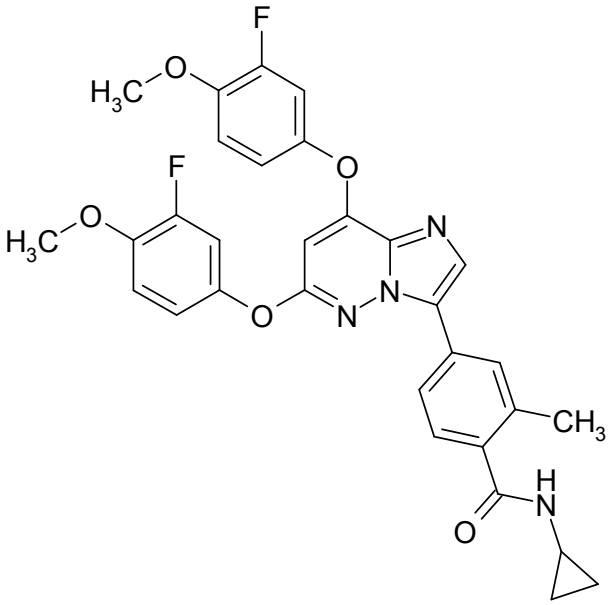
(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula general (I), *supra*.

En una forma realización preferida el compuesto de fórmula general (VI) se selecciona entre:



,



.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

General

La siguiente tabla provee las abreviaturas usadas en esta sección, y en la sección de Ejemplos.

Abreviatura	**Significado**
DMSO	sulfóxido de dimetilo
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masa
MW	peso molecular
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
RT	tiempo de retención
THF	tetrahidrofurano

Método A (LC-MS):

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 1,2 min 5% de A → 2,0 min 5% de A; horno: 50 °C; velocidad de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

Método B (LC-MS):

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico 99%;

gradiente: 0,0 min 95% de A → 6,0 min 5% de A → 7,5 min 5% de A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

Método C (LC-MS): TOF-M2

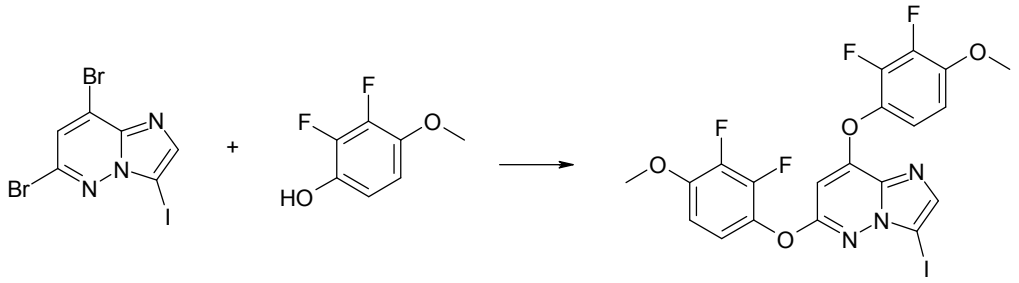
Instrumentos: MS: Waters Synapt G2S; UPLC: Waters Acquity I-CLASS; columna: Waters, HSST3, 2,1 x 50 mm, C18 1,8 µm; eluyente A: 1 l de agua + ácido fórmico 0,01%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + ácido fórmico 0,01%; gradiente: 0,0 min 2% de B → 2,0 min 2% de B → 13,0 min 90% de B → 15,0 min 90% de B; horno: 50°C; velocidad de flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 210 nm

Método D (LC-MS): MCW-LTQ-POROSHELL-TFA98-10min

Instrumentos: MS: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; HPLC: Agilent 1200SL; columna: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 mm, SB – C18 2,7 µm; eluyente A: 1 l de agua + ácido trifluoroacético 0,1%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + ácido trifluoroacético 0,1%; gradiente: 0,0 min 2% de B → 0,3 min 2% de B → 5,0 min 95% de B → 10,0 min 95% de B; horno: 40°C; velocidad de flujo: 0,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Ejemplo 1

6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina



Se agitó 1,00 kg de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (2,48 mol), 0,87 kg de 2,3-difluoro-4-metoxifenol (5,46 mol) y 2,43 kg de carbonato de cesio (7,45 mol) en 5,0 L de NMP y se calentó a 70 °C. Después de 4 h a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 50-60 °C y se agregaron 5,0 L de THF. Se calentaron 20,0 L de agua a 55 °C y se agregó a la suspensión a lo largo de 12 min. Después de la disolución de las sales inorgánicas, el producto precipitó de la solución transparente. La temperatura se elevó a aprox. 87 °C y se eliminaron aprox. 4 L de solvente (principalmente THF) mediante destilación. La mezcla se enfrió a 20-22 °C a lo largo de 2 h y se agitó a esta temperatura durante 14 h. El producto se aisló mediante filtración por succión, se enjuagó dos veces con agua (2,0 L cada vez) y se secó al vacío a 40°C durante 20 h hasta masa constante. Se obtuvo 1,38 kg (99 %) del compuesto del título como un sólido levemente grisáceo.

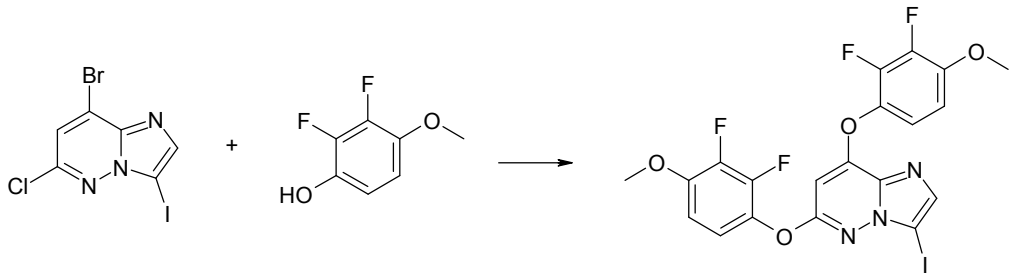
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 3,91 (3H), 3,94 (3H), 6,58 (1H), 7,06-7,21 (2H), 7,24-7,32 (1H), 7,35-7,43 (1H), 7,76

(1H) ppm.

LC-MS (Método A): RT= 1,21 min; m/z (ES+) 562,0 g/mol $[M+H]^+$; PM requerido = 560,98 (masa exacta).

Ejemplo 2

6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina

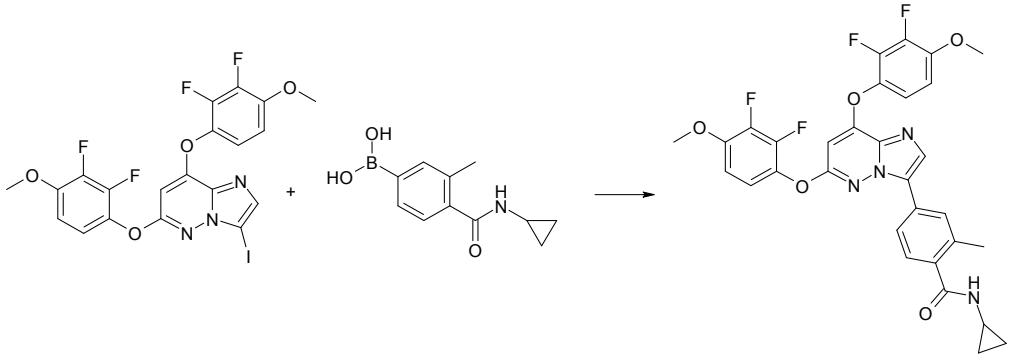


Se agitaron 10,0 g de 6-cloro-8-bromo-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (27,9 mmol), 9,83 g de 2,3-difluoro-4-metoxifenol (61,4 mmol) y 11,6 g de carbonato de potasio (83,7 mmol) en 50 mL de DMSO y se calentó a 100°C. Luego de 5 h a 100 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se agregaron 50 mL de THF. Se agregaron 200 mL de agua lentamente a la suspensión a 50°C. Después de la disolución de las sales inorgánicas, el producto precipitó de la solución transparente. La mezcla se calentó a una temperatura de camisa de 100°C hasta haberse alcanzado una temperatura interna de aprox. 87 °C y se eliminaron 38 mL de solvente (principalmente THF) mediante destilación. La mezcla se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura

durante 3 h. El producto se aisló mediante filtración por succión, se enjuagó tres veces con agua (5 mL cada vez) y se secó al vacío a 50°C durante la noche. Se obtuvieron 15,6 g (99,6%) del compuesto del título con 97% de pureza (según HPLC).

Ejemplo 3

4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se suspendieron 1,5 kg de 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (2,67 mol) preparada como se describe en el ejemplo 1 y 1,14 kg de fosfato de potasio (5,35 mol) en 7,5 L de THF y 7,5 l de agua a temperatura ambiente y se agitó. Se agregó 0,64 kg de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico (2,94 mol) a la mezcla para dar una suspensión marrón. La temperatura se elevó a 30 °C. La

mezcla de reacción se tornó inerte tres veces evacuando y purgando con nitrógeno. A esta suspensión se agregaron 15,4 g de Bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (26,7 mmol) y el recipiente de reacción se tornó inerte nuevamente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 h. Se agregó 0,22 kg de N-acetilcisteína (1,35 mol) y se continuó la agitación durante 1 h. Luego de enfriar a 20 °C y agitar a esta temperatura durante 30 min se aisló un producto crudo filtrando la totalidad de la mezcla. Este producto crudo se lavó dos veces con 2,88 L de agua/THF (1:1) cada vez en el filtro y otras 4 veces con 1,44 L de agua/THF (1:1) cada vez y luego se secó al vacío a 50 °C durante 17 h. El producto crudo (1,38 kg) se disolvió en 12,3 L de NMP a temperatura ambiente y se calentó a 60 °C. La solución se filtró a través de una placa filtrante precalentada (50 °C) que se enjuagó con 1,4 L de NMP. Al material filtrado combinado se agregaron 2,74 kg de una solución acuosa de N-acetilcisteína (1 % en peso) a 50 °C durante 1 h para precipitar el producto. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente a lo largo de 3 h y se agitó durante la noche. El producto se aisló mediante filtración por succión. Luego de lavar con agua (dos veces con 2,87 L cada vez), con THF/agua 1:1 (2 L) y

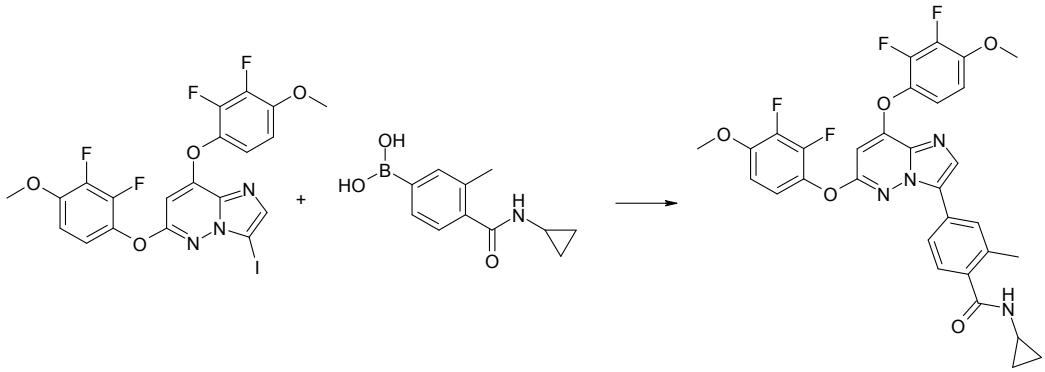
con agua nuevamente (2,87 L) el producto se secó al vacío a 50°C. Se obtuvo 1,26 kg (78 %) del compuesto del título como un polvo blanco levemente grisáceo.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,48 - 0,55 (2H), 0,65 – 0,72 (2H), 2,14 (3H), 2,78 – 2,86 (1H), 3,93 (3H), 3,95 (3H), 6,62 (1H), 7,13 – 7,22 (2H), 7,22 – 7,26 (1H), 7,30 – 7,37 (1H), 7,39 – 7,46 (1H), 7,65 – 7,70 (1H), 7,72 (1H), 8,22 (1H), 8,28 – 8,31 (1H) ppm.

LC-MS (Método A): RT= 1,16 min; m/z (ES+) 609,2 g/mol $[M+H]^{+}$; PM requerido = 608,17 (masa exacta).

Ejemplo 4

4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

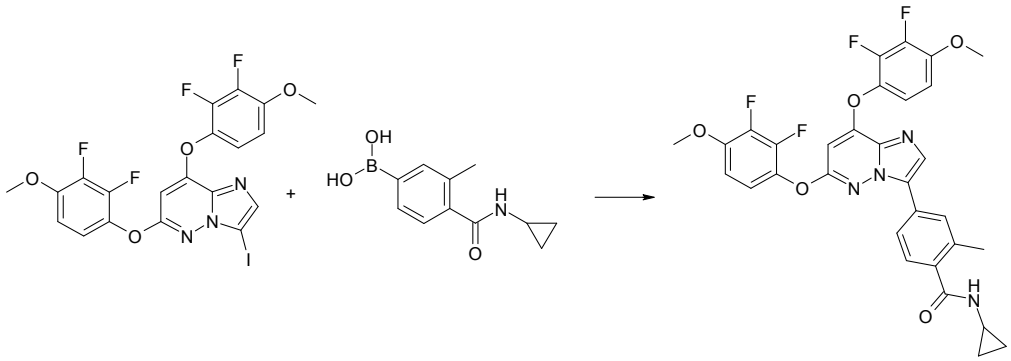


Se suspendieron 5,0 g de 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (8,9 mmol), 2,1 g de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico (9,8 mmol), 51 mg de

bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,089 mmol) y 2,5 g de carbonato de potasio (17,8 mmol) bajo argón en una mezcla desgasificada de acetonitrilo (25 mL) y agua (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de camisa de 70°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Se agregó 0,73 g de N-acetilcisteína (4,5 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Luego de enfriar a 20°C durante 30 min, se aisló el producto crudo mediante filtración. Este producto crudo se enjuagó tres veces con acetonitrilo/agua 1:1 (10 ml cada vez) en la placa filtrante. El residuo se secó al vacío (aprox. 60 mbar) a 45 °C durante la noche. Se obtuvieron 4,8 g (89%) del producto crudo. Se disolvieron 4,3 g en 43 ml de NMP a 50°C, se agregó 1,2 g de carbón y se agitó durante 15 min. La solución se filtró y el filtro se enjuagó dos veces con 10 ml de NMP cada vez. Se agregaron 20 ml de una solución acuosa que contenía 1 % en peso de N-acetilcisteína al material filtrado a 50°C durante un periodo de 1 h. La suspensión resultante se enfrió a 23°C durante 3 h y se agitó durante la noche. El producto se filtró, se enjuagó con agua tres veces (10 ml cada vez) y se secó a < 200 mbar a 45°C durante tres días. Se obtuvieron 3,4 g (63 %) del compuesto del título.

Ejemplo 5

4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

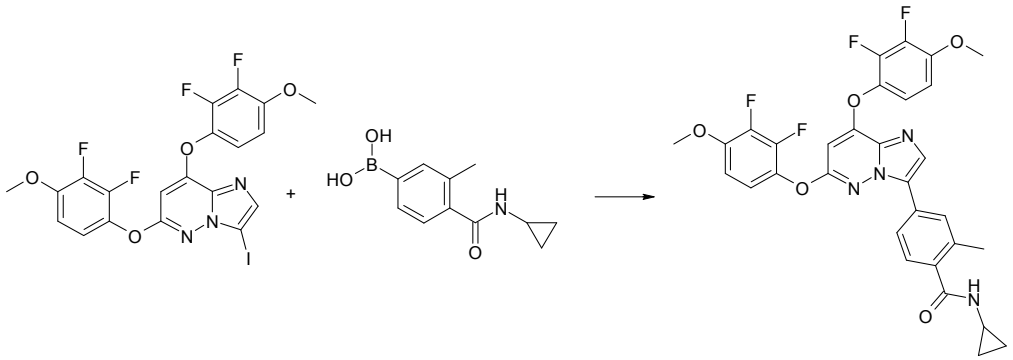


Se suspendieron 10,0 g de 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (17,8 mmol), 4,3 g de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico (19,6 mmol), 51 mg (0,18 mmol) de $Pd(\eta^3\text{-}1\text{-}PhC_3H_4)(\eta^5\text{-}C_5H_5)$ y 7,6 g de fosfato de potasio (35,6 mmol) bajo argón en una mezcla desgasificada de THF (50 mL) y agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de camisa de 70°C y se agitó a esta temperatura durante 6 h. Se agregó 1,45 g de N-acetilcisteína (8,9 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Luego de enfriar a 20°C durante 30 min, se aisló el producto crudo mediante filtración. Este producto crudo se enjuagó tres veces con agua/THF 1:1 (25 ml cada vez) en la

placa filtrante. El residuo se secó al vacío (aprox. 60 mbar) a 45 °C durante la noche. Se obtuvieron 8,5 g (78%) del producto con una pureza según HPLC de 96 % en área.

Ejemplo 5a

4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

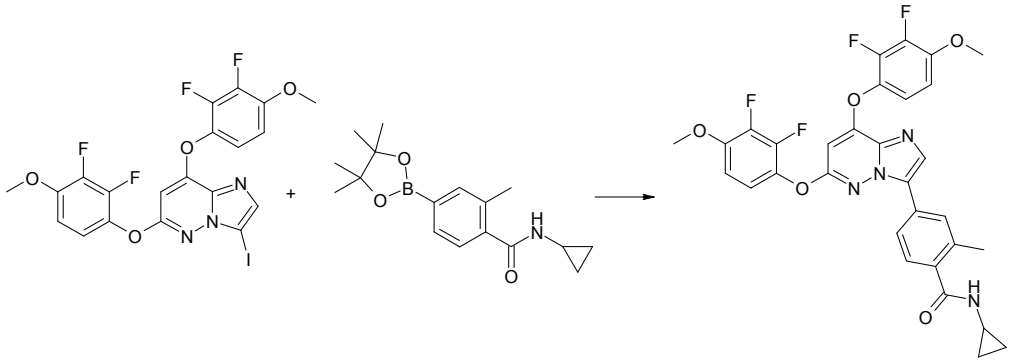


Se suspendieron 5,0 g de 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (8,9 mmol), 2,1 g de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico (9,8 mmol) y 3,8 g de fosfato de potasio (17,8 mmol) bajo argón en una mezcla desgasificada de THF (25 mL) y agua (25 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron 18 mg de aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano (0,022 mmol), la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de camisa de 70°C, se agitó a

esta temperatura durante 10 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó 0,73 g de N-acetilcisteína (4,5 mmol) después de recalentar a 70°C (temperatura de camisa) y la agitación se continuó durante 1 h. Luego de enfriar a 20°C durante 30 min y agitar durante 1 h, se aisló el producto crudo mediante filtración por succión. El producto crudo se enjuagó tres veces con agua/THF 1:1 (10 ml cada vez) en la placa filtrante. El residuo se secó al vacío (aprox. 60 mbar) a 45 °C durante la noche. Se obtuvieron 4,5 g (83%) del producto crudo con una pureza según HPLC de 98,5 % en área. El producto se suspendió en NMP (45 ml) y se disolvió a 50°C. Se agregó una solución acuosa de N-acetilcisteína 1% (9 ml) durante 1 h. La mezcla se enfrió a 23°C durante 1 h y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se aisló mediante filtración por succión, se lavó tres veces con agua (10 ml cada vez) y se secó al vacío a 45°C durante la noche. Se aislaron 3,7 g (68 %) del compuesto del título con una pureza según HPLC de >99,5 % en área.

Ejemplo 6

4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

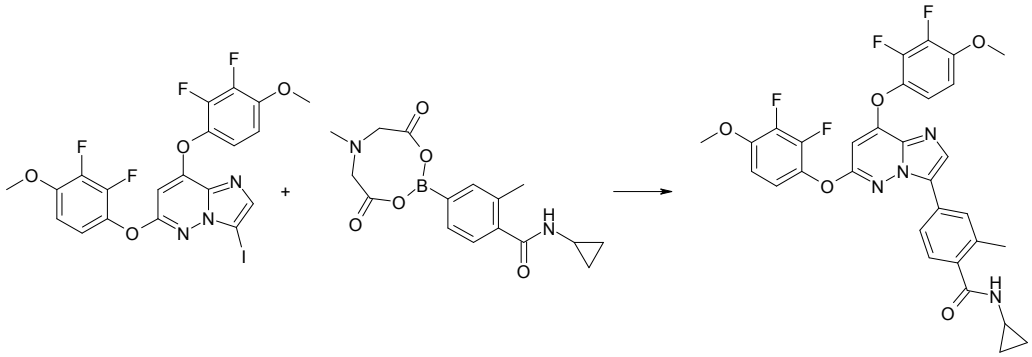


Se suspendieron 8,5 g de 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (15,1 mmol), 5,0 g de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, 87 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,15 mmol) y 6,4 g de fosfato de potasio (30,2 mmol) bajo argón en una mezcla desgasificada de THF (42 mL) y agua (42 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de camisa de 70°C y se agitó a esta temperatura durante 7 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se calentó a 70°C nuevamente, se agregaron 2,5 g de N-acetilcisteína (15,1 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se aisló el producto crudo mediante filtración por succión y se enjuagó tres veces con agua/THF (1:1) (20 mL cada vez) en la placa filtrante. El producto crudo se disolvió en 90 ml de NMP a 50°C. Se agregaron 18 mL de agua que

contenía 1% de N-acetilcisteína durante un periodo de 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante un periodo de 3 h y se agitó durante la noche. El compuesto del título se aisló mediante filtración por succión y se enjuagó con agua (3x, 18 mL cada vez). Después de secar a 45°C y aprox. 100 mbar se obtuvieron 6,8 g (74 %) del producto.

Ejemplo 7

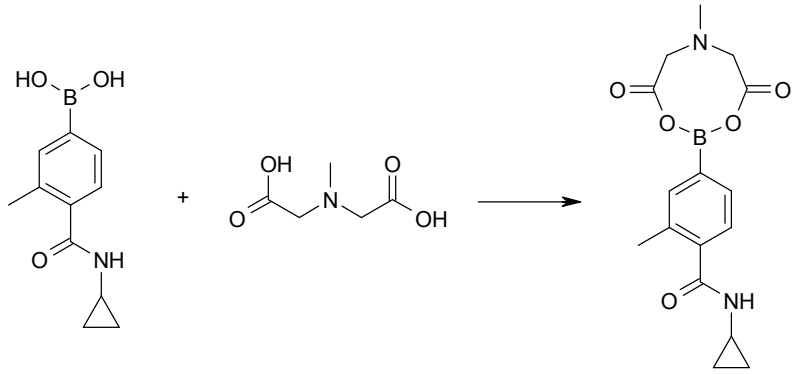
4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se suspendieron 5,0 g de 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (8,9 mmol), 3,2 g de N-ciclopropil-2-metil-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzamida (9,8 mmol), 51 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,089 mmol) y 3,8 g de fosfato de potasio (17,8 mmol) bajo argón en una mezcla desgasificada de THF (25 mL) y agua (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se calentó a una temperatura de camisa de 70°C y se agitó a esta temperatura durante 23 h. Se agregaron otros 51 mg de catalizador y la reacción se continuó durante 2 h. Se agregó 0,73 g de N-acetilcisteína (4,5 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante filtración y se lavó tres veces con THF/agua 1:1 (15 ml cada vez). Se aislaron 2,9 g (53 %) del compuesto del título con una pureza según HPLC de 92 % en área.

Intermediario N-ciclopropil-2-metil-4-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)benzamida



Se suspendieron 10 g de ácido borónico (45,7 mmol) y 6,7 g de ácido 2,2'-(metilimino)diacético (MIDA) (45,7 mmol) en 300 ml de tolueno y 70 ml de DMSO. La mezcla se calentó a reflujo con una temperatura de camisa de 120°C durante 18h. El agua se retiró con una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 240 ml de salmuera

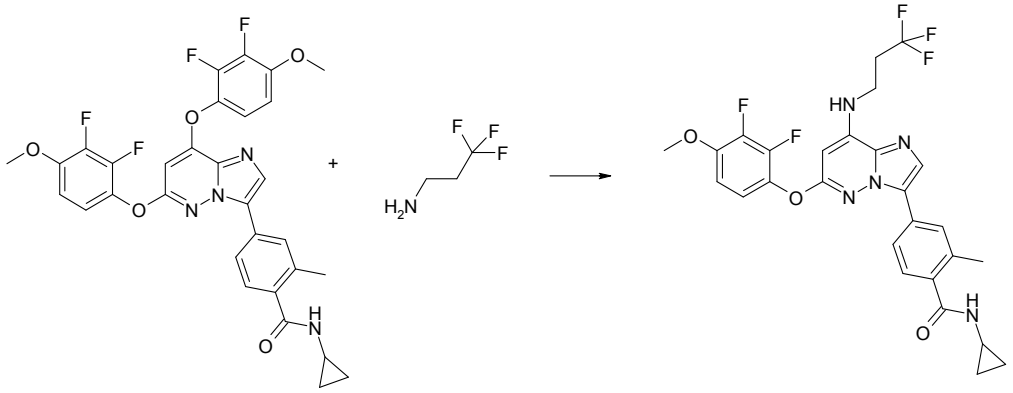
(solución acuosa 10% en peso) y 700 ml de acetato de etilo. El producto precipitó de la fase acuosa. La fase orgánica se lavó dos veces con 240 ml salmuera cada vez. La fase orgánica se secó y se evaporó hasta secar para dar 1,9 g de una mezcla que contenía ácido borónico (1/3) y el compuesto del título (2/3). El compuesto del título se aisló con 95% de pureza según HPLC filtrando las fases acuosas combinadas. Se obtuvieron 10,3 g (68 %) del compuesto del título después de secar durante la noche a 65 mbar y 45°C.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,48 - 0,55 (2H), 0,63 – 0,70 (2H), 2,51 (3H – superpuesto con señal de solvente), 2,31 (3H), 2,78 – 2,86 (1H), 4,08 – 4,16 (2H), 4,30 – 4,37 (2H), 7,22 – 7,29 (3H), 8,24 (1H) ppm.

LC-MS (Método D): RT= 4,10 min; m/z (ES+) 331,14 g/mol $[M+H]^{+}$; PM requerido = 330,14 (masa exacta).

Ejemplo 8

N-Ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



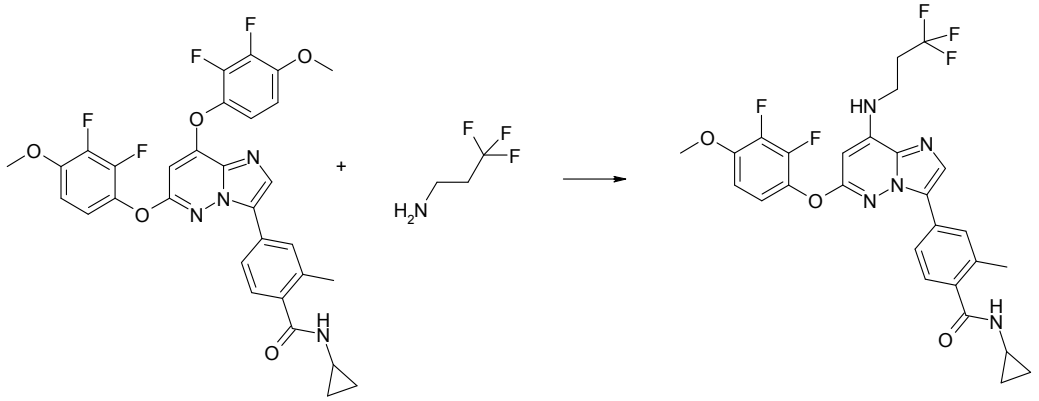
La síntesis y aislación del compuesto del título se llevaron a cabo bajo condiciones de confinamiento para ingredientes activos altamente potentes y bajo una atmósfera de nitrógeno:

Se calentó 1,00 kg (1,64 mol) de 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida preparada como se describe en el ejemplo 3 y 0,37 kg de trifluoropropanamina (3,29 mol) en 5,5 kg de sulfóxido de dimetilo a 100 °C a lo largo de 50 min. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se filtró a través de una placa filtrante y un cartucho de filtrado de acero de 2 µm. La solución filtrada se agregó directamente sobre 13,8 kg de agua a 5 °C - 28 °C durante un periodo de 8 h para precipitar el producto. El enjuague se llevó a cabo con 0,7 kg de DMSO. La mezcla acuosa se calentó a 80 °C durante aprox. 2:45 h, luego se enfrió

a 25 °C y se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 12h. El producto crudo se aisló mediante filtración y se lavó con agua (4,3 L cada vez). El producto se secó al vacío (valor de vacío final 27 mbar) a 50-55°C durante aprox. 22:40 h. El producto crudo se suspendió en 10,5 kg de tolueno y se calentó a 110°C con eliminación azeotrópica del agua residual (en caso de estar presente). Después de 3 h a reflujo la mezcla se enfrió a 20-25 °C y el producto cristalino se aisló mediante filtración y se lavó con tolueno tres veces (1 kg cada vez). Después de secar al vacío con purga de nitrógeno a 45-55°C durante 22:30 h (vacío final 3 mbar) se obtuvo 0,82 kg (88 %) de un sólido blanco.

Ejemplo 9

N-Ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



Se calentaron 50,0 g (82,2 mmol) de 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida preparada como se describe en el ejemplo 3 y 18,6 g de trifluoropropanamina (164,3 mmol) en 250 ml de sulfóxido de dimetilo a 100 °C. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se diluyó con 250 ml de THF. Se agregó 1 g de carbón (Norit A Supra®) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. Luego de la filtración (placa filtrante Seitz K100) y el enjuague con 20 ml de THF, se agregó agua (610 ml) al material filtrado a lo largo de 30 min a 50 °C dando una suspensión fluida poco espesa. La mezcla se calentó a una temperatura de manto de 120 °C, y se destilaron aprox. 240 ml de solvente. Durante la destilación la temperatura de la mezcla se elevó desde 65 °C hasta 89 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se agitó durante la noche. El precipitado se aisló mediante filtración por succión y se lavó 4x con agua (100 ml cada vez). El producto crudo se suspendió en tolueno (610 ml) y se calentó a una temperatura de manto de 140 °C con eliminación azeotrópica de agua (aprox. 25 ml) hasta que la temperatura final de la mezcla alcanzó 108 °C. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El producto se aisló mediante filtración por succión y se enjuagó 3x con tolueno (60 ml cada vez). El secado al vacío a 40°C dio 43,1 g (93 %) del compuesto del título.

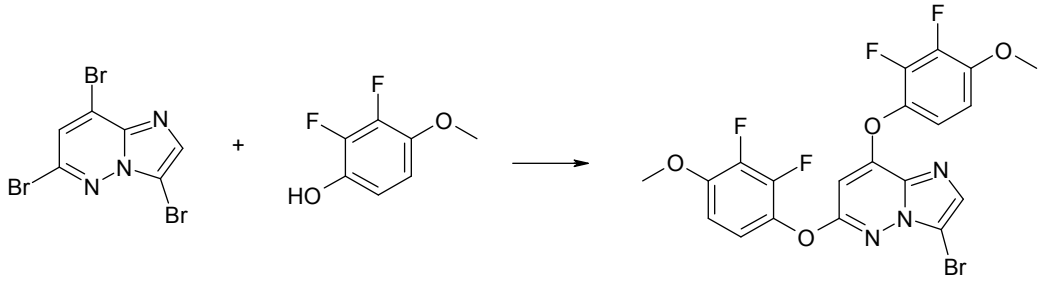
^{1}H-RMN (DMSO-d6 + D_2O): δ= 0,47-0,53 (2H), 0,63-0,72 (2H), 2,10 (3H), 2,63-2,75 (2H), 2,79 (1H), 3,65 (2H), 3,90 (3H), 6,20 (1H), 7,10 (1H), 7,19 (1H), 7,24 (1H), 7,61 (1H), 7,70 (1H), 7,94 (1H) ppm.

Los dos protones N-H intercambiables a 7,75-7,81ppm (1H) y 8,24 ppm (1H) (compárese con: PCT/EP2014/053573) se suprimieron por intercambio de protón con D_2O.

LC-MS (Método A): RT= 1,16 min; m/z (ES+) 562,3 g/mol $[M+H]^+$; PM requerido = 561,18.

Ejemplo 10

6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina



Se agitaron 3,30 g de 3,6,8-tribromo-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (9,27 mmol), 3,27 g de 2,3-difluoro-4-metoxifenol (20,40 mmol) y 9,07 g de carbonato de cesio

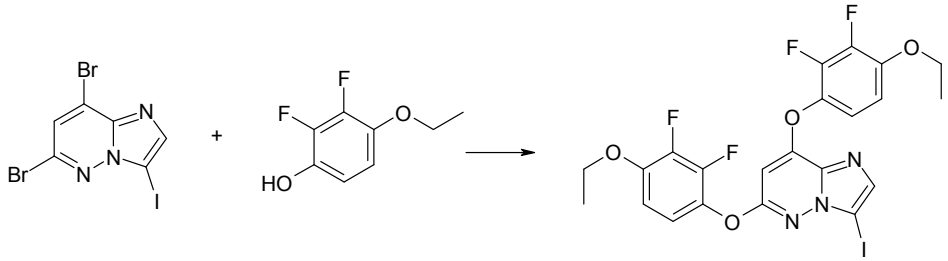
(27,82 mmol) en 33 ml de NMP y se calentó a 60 °C. Después de 19 h a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se agregaron 33 mL de THF. La suspensión se agregó sobre 165 mL de agua a temperatura ambiente. El THF (26 mL) se retiró mediante destilación y la suspensión se enfrió a 20°C. Luego de agitar a 20°C durante 2 h, el producto se aisló mediante filtración por succión y se lavó con agua tres veces (25 ml cada vez). El producto se secó durante la noche al vacío a 45°C. Se obtuvieron 4,4 g (92% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 3,91 (3H), 3,94 (3H), 6,61 (1H), 7,06-7,14 (1H), 7,14-7,21 (1H), 7,25-7,32 (1H), 7,36-7,43 (1H), 7,80 (1H) ppm.

LC-MS (Método B): RT= 3,86 min; m/z (ES+) 514,0 g/mol [M+H]+; PM requerido = 512,99 (masa exacta).

Ejemplo 11

6,8-Bis(2,3-difluoro-4-etoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina



Se agitaron 12 g de 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (29,8), 11,4 g de 2,3-difluoro-4-etoxi-

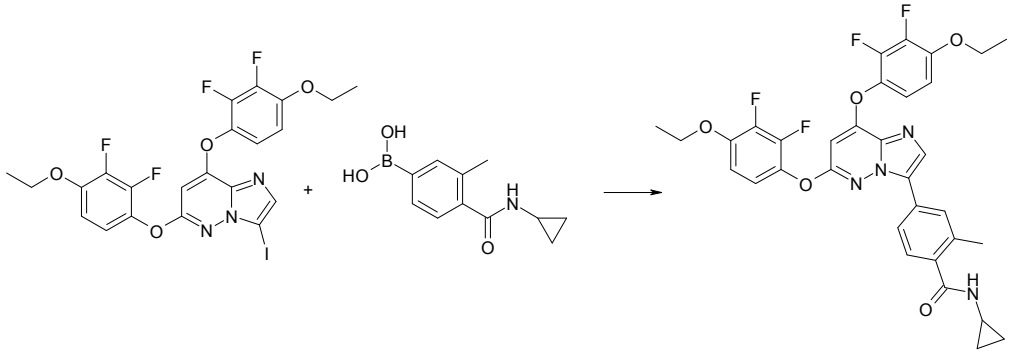
fenol (65,5 mmol) y 29,1 g de carbonato de cesio (89,4 mmol) en 60 ml de NMP y se calentó a 70 °C. Luego de 2 h a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 50°C y se agregaron 60 mL de THF. A 50°C, se agregaron 240 mL de agua lentamente a la suspensión. La mezcla se calentó a una temperatura de camisa de 100°C hasta haberse alcanzado una temperatura interna de aprox. 87 °C y se eliminaron 46 mL de solvente (principalmente THF) mediante destilación. La mezcla se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. El producto se aisló mediante filtración por succión, se enjuagó tres veces con agua (12 mL cada vez) y se secó al vacío a 40°C durante la noche. Se obtuvieron 16,6 g (95%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,35 – 1,43 (6H), 4,14 – 4,24 (4H), 6,57 (1H), 7,05-7,19 (2H), 7,21-7,30 (1H), 7,32-7,41 (1H), 7,76 (1H) ppm.

LC-MS (Método C): RT= 9,91 min; m/z (ES+) 590,0 g/mol $[M+H]^{+}$; PM requerido = 589,01 (masa exacta).

Ejemplo 12

4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-etoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se suspendieron 10,0 g de 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-etoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina (17,0 mmol), 4,1 g de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico (18,7 mmol), 98 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,17 mmol) y 7,2 g de fosfato de potasio (33,9 mmol) bajo argón en una mezcla desgasificada de THF (50 mL) y agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de camisa de 70°C y se agitó a esta temperatura durante 9 h. Luego de agitar durante 14 h a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a una temperatura de camisa de 70°C nuevamente, se agregó 1,39 g de N-acetilcisteína (8,5 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Luego de enfriar a 23°C durante 30 min, se aisló el producto crudo mediante filtración. Este producto crudo se enjuagó tres veces con 25 mL de agua/THF (1:1) cada vez en la placa filtrante. El residuo se secó al vacío (aprox. 60 mbar) a 45 °C durante la noche. Se obtuvieron 5,4 g (50 %) del

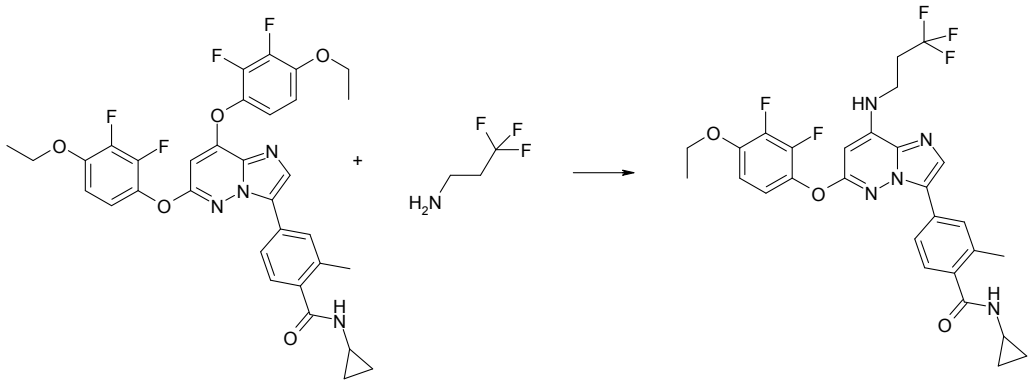
compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,48 - 0,55 (2H), 0,65 – 0,72 (2H), 1,35 - 1,45 (6H), 2,15 (3H), 2,78 – 2,86 (1H), 4,15 – 4,26 (4H), 6,62 (1H), 7,11 – 7,21 (2H), 7,21 – 7,26 (1H), 7,27 – 7,34 (1H), 7,36 – 7,44 (1H), 7,65 – 7,70 (1H), 7,72 (1H), 8,22 (1H), 8,27 – 8,32 (1H) ppm.

LC-MS (Método D): RT= 6,38 min; m/z (ES+) 637,20 g/mol $[M+H]^{+}$; PM requerido = 636,20 (masa exacta).

Ejemplo 13

N-Ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-etoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

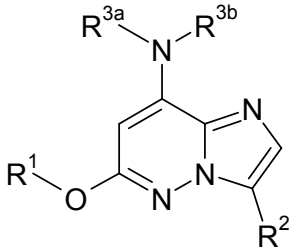


Se calentaron 200 mg de 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-etoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (0,31 mmol) y 71 mg de 3,3,3-trifluoropropanamina (0,63 mmol) en 1 mL de DMSO a 100°C. Después de 20 h de agitación a esta temperatura, el análisis LC-MS mostró una conversión

completa al compuesto del título y la liberación correspondiente del grupo saliente etoxidifluorofenol. LC-MS (Método D): RT= 5,97 min; m/z (ES+) 576,20 g/mol $[M+H]^+$; PM requerido = 575,20 (masa exacta).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en donde:

R^1 representa un grupo fenilo o heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi;

R^2 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: C_1-C_3-alquilo, -C(=O)N(H)R^4, -C(=S)N(H)R^4;

R^{3a} representa un grupo C_1-C_6-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi,

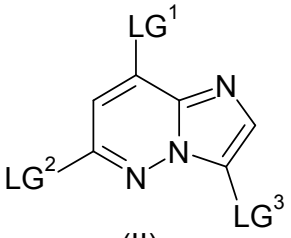
heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros;

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros;

R^4 representa un grupo metilo, etilo o ciclopropilo, donde dicho grupo metilo o etilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, C_1-C_3-alcoxi, y donde el grupo ciclopropilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, C_1-C_3-alcoxi;

CARACTERIZADO porque el método comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



(II)

en donde LG^1 representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de bromo;

LG^2 representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de cloro;

y LG^3 representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de iodo;

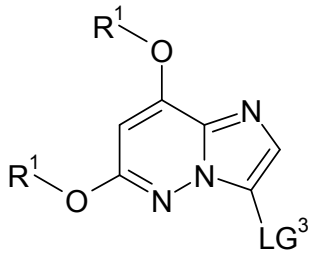
con un compuesto de fórmula general (III):

R^1-OH

(III)

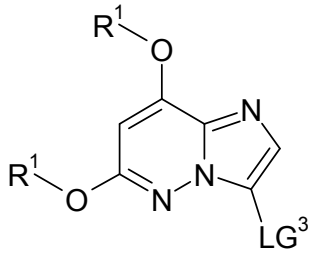
en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I);

dando así un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

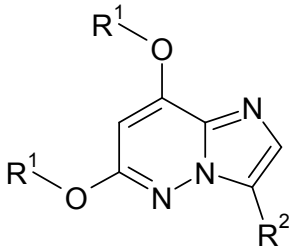
con un compuesto de fórmula general (V):

R^2-Y

(V)

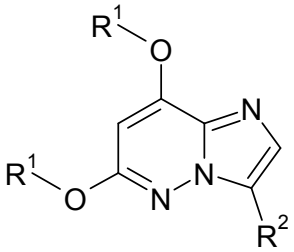
en donde R^2 es como se define para la fórmula general (I) e Y es un grupo que permite reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, incluyendo un grupo ácido borónico, un grupo éster de ácido borónico, un boronato de MIDA, y un fluoroborato de potasio;

dando así un compuesto de fórmula general (VI):



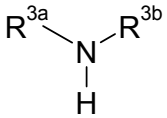
(VI)

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

con un compuesto de fórmula general (VII):



(VII)

en donde R^{3a} y R^{3b} son como se definen para la

fórmula general (I);

dando así un compuesto de fórmula general (I).

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque

LG^1 representa un átomo de bromo;

LG^2 representa un átomo de bromo o un átomo de cloro; y

LG^3 representa un átomo de iodo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el paso (a) se lleva a cabo en N-metilpirrolidinona como solvente usando carbonato de cesio como base sin ningún catalizador ni ligando adicional.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el paso (a) se lleva a cabo en dimetilsulfóxido como solvente usando carbonato de potasio o carbonato de cesio como base sin ningún catalizador ni ligando adicional.

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, CARACTERIZADO porque el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, usando bis(dibencilidenacetona)paladio(0) como catalizador, sin ligando fosfina, y con fosfato de potasio como base.

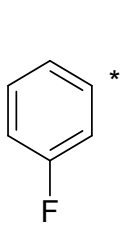
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, CARACTERIZADO porque el paso

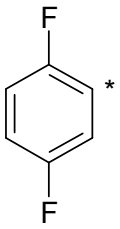
(b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, usando $Pd(\eta^3\text{-}1\text{-}PhC_3H_4)(\eta^5\text{-}C_5H_5)$ como catalizador y K_3PO_4 como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

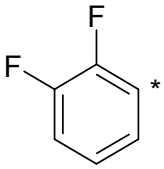
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, CARACTERIZADO porque el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, usando aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio diclorometano como catalizador y K_3PO_4 como base, a una temperatura en el rango de 60 °C a 90 °C, más preferiblemente en el rango de 65 °C a 75 °C.

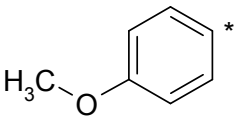
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque el paso (c) se lleva a cabo en dimetilsulfóxido usando entre 1,3 y 2,5 equivalentes molares del compuesto de fórmula (VII) en relación a la cantidad del compuesto de fórmula (VI).

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque R^1 representa un grupo seleccionado entre:

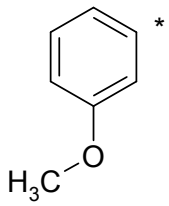


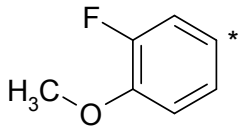
,


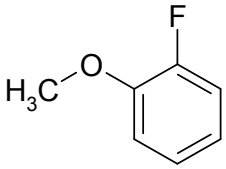
,


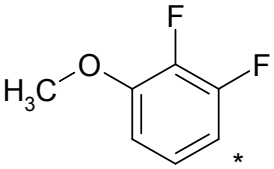
,


,


,

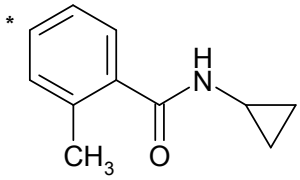

,


,


;

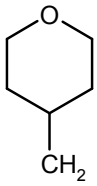
donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

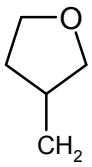
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque R^2 representa

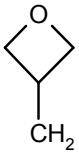


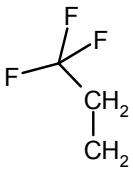
donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula.

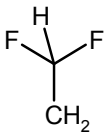
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque R^{3a} representa un grupo seleccionado entre:

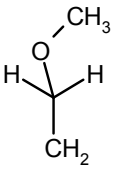

,


,


,


,

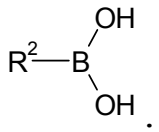

,


;

donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula; y

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno.

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO porque R^2-Y representa



.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar 8-bromo-6-cloro-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina o 6,8-dibromo-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina con 2,3-difluoro-4-metoxifenol; dando así 6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina;

(b) hacer reaccionar 6,8-Bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina con ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico; dando así 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida;

(c) hacer reaccionar 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida con 3,3,3-trifluoropropan-1-amina; dando así N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-

trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque adicionalmente comprende los siguientes pasos:

(d) agregar el producto N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida obtenido en el Paso (c) sobre agua con el fin de precipitar el producto;

(e) opcionalmente secar el producto precipitado obtenido en el Paso (d) al vacío;

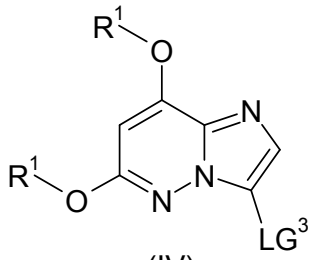
(f) suspender el producto precipitado obtenido en el Paso (d) o (e) en tolueno y calentar la suspensión al punto de ebullición de la suspensión;

(g) enfriar la suspensión obtenida en el Paso (f) a una temperatura por debajo de 50 °C, preferiblemente a una temperatura en el rango de 19 °C a 26 °C, obteniendo así N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida en forma cristalina.

15. N-Ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida CARACTERIZADA porque se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 13.

16. N-Ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluorpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida en forma cristalina, CARACTERIZADA porque el difractograma de rayos X exhibe picos máximos del ángulo 2 theta a aproximadamente 3,7, 17,4, 21,3, y 23,9.

17. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de fórmula general (IV):

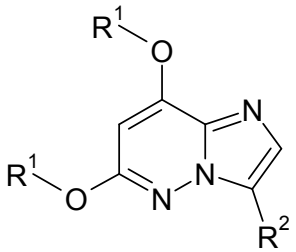


(IV)

en donde R^1 es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 9, 10, 11, y 12.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 CARACTERIZADO porque es 6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina.

19. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de fórmula general (VI):



(VI)

en donde R^1 y R^2 son como se definen en cualquiera de

las reivindicaciones 1, 9, 10, 11, 12, y 13.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 CARACTERIZADO porque es 4-[6,8-bis(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida.

21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 CARACTERIZADO porque es para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1.

MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE IMIDAZOPIRIDAZINAS SUSTITUIDAS

RESUMEN

Métodos para preparar compuestos imidazopiridazina sustituidos de fórmula general (I) como se describe y define en la presente, así como también compuestos intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos.

Figuras

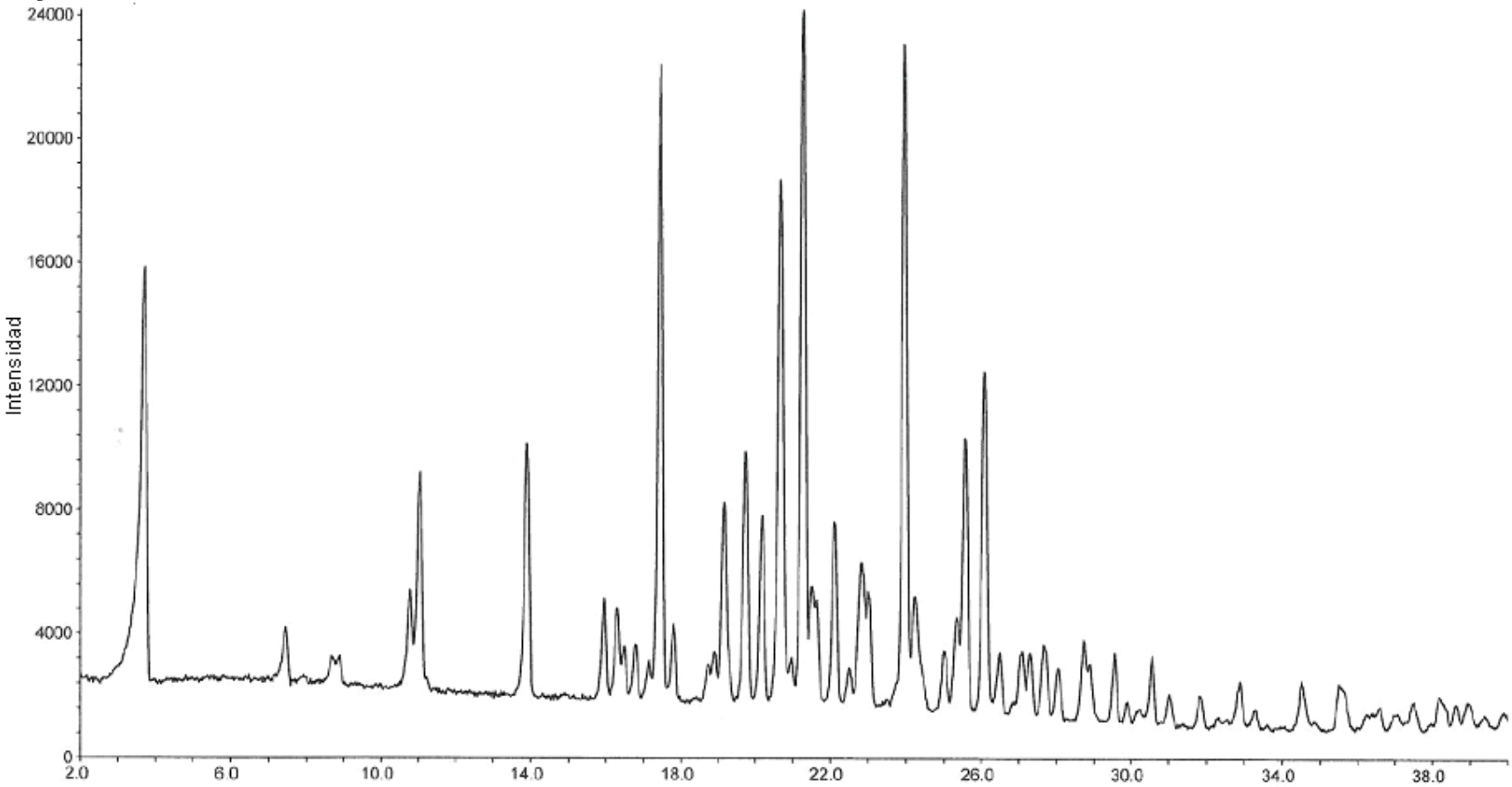



Fig. 1