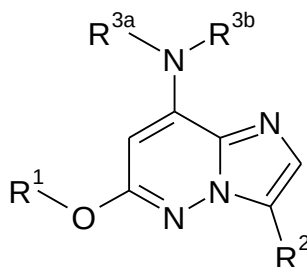


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Examen de Forma)

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



(I)

en donde:

R¹ 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, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, halo-C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alcoxi;

R² representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: C₁-C₃-alquilo, -C(=O)N(H)R⁴, -C(=S)N(H)R⁴;

R^{3a} representa un grupo C₁-C₆-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C₁-C₃-alcoxi, halo-C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros;

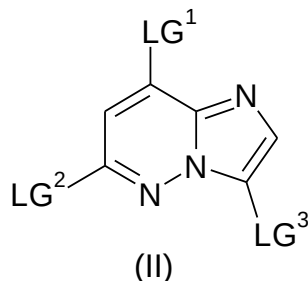
R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₆-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, -CN, C₁-C₃-alcoxi, halo-C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alcoxi, heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros;

R⁴ 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, C₁-C₃-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, C₁-C₃-alcoxi;

CARACTERIZADO porque el método comprende los siguientes pasos:

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

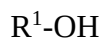


en donde LG¹ representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de bromo;

LG² representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de cloro;

y LG³ representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de yodo;

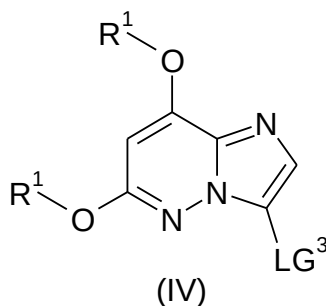
con un compuesto de fórmula general (III):



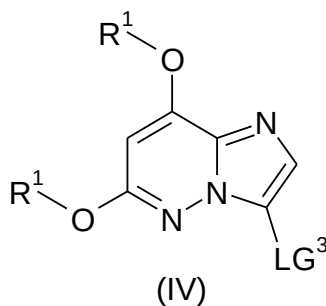
(III)

en donde R¹ es como se define para la fórmula general (I);

dando así un compuesto de fórmula general (IV):



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

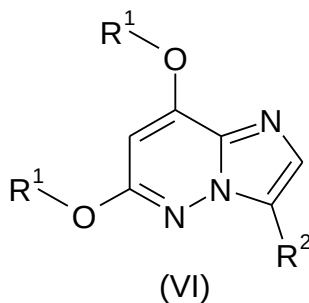


con un compuesto de fórmula general (V):

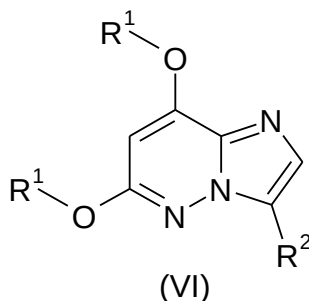


(V)

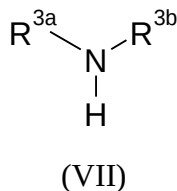
en donde R^2 es como se define para la fórmula general (I) e Y es un grupo que permite reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, incluyendo un grupo ácido borónico, un grupo éster de ácido borónico, un boronato de MIDA, y un fluoroborato de potasio; dando así un compuesto de fórmula general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



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



con un compuesto de fórmula general (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

LG³ 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.

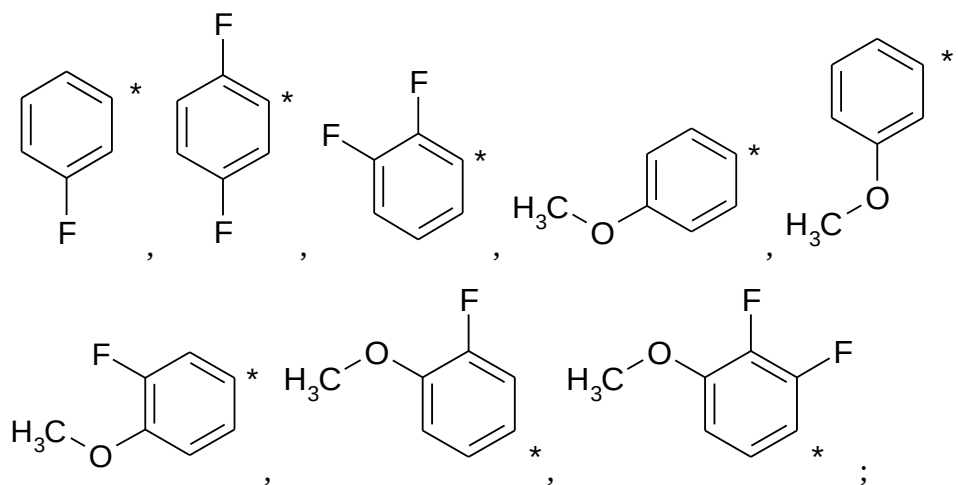
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, CARACTERIZADO porque el paso (b) se lleva a cabo en una mezcla de THF/agua, usando bis(dibencilidenacetona)paladio(0) como catalizador, sin ligando fosfina, y con fosfato de potasio como base.

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 $\text{Pd}(\eta^3\text{-1-PhC}_3\text{H}_4)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ 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.

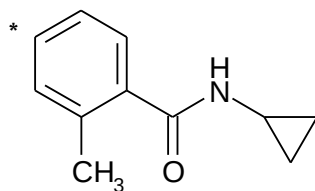
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque el paso (c) se lleva a cabo en dimetilsulfóxido usando entre 1,3 y 2,5 equivalentes molares del compuesto de fórmula (VII) en relación a la cantidad del compuesto de fórmula (VI).

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque R¹ representa un grupo seleccionado entre:



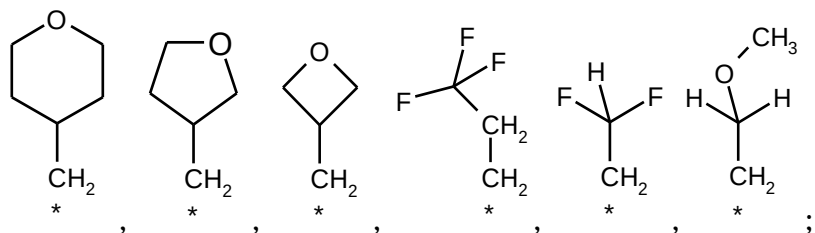
donde * indica el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque R² representa



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

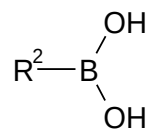
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque R^{3a} representa un grupo seleccionado entre:



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 R²-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-trifluoropropil)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:

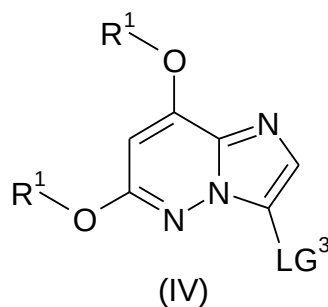
- (d) agregar el producto N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida obtenido en el Paso (c) sobre agua con el fin de precipitar el producto;
- (e) opcionalmente secar el producto precipitado obtenido en el Paso (d)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

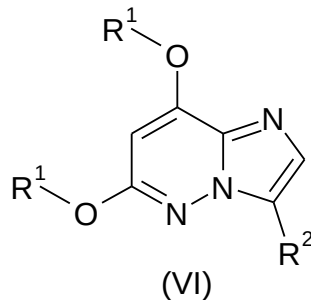
17. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de fórmula general (IV):



en donde R¹ 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):



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.
