

Brevetto europeo No. 3597648

Domanda di brevetto europeo No. 18766623.5

Data di deposito: 13 marzo 2018

Classificazione IPC: C07D487/04, A61K31/5025, A61P35/00, C07B61/00

5 Classificazione CPC: C07D487/04 (EP,CN,US); C07C55/14 (EP); A61K31/5025 (EP);
A61P35/00 (EP); C07B2200/13 (CN); C07B61/00 (EP); (+)

Priorità: Giapponese No. 20170049138 del 14 marzo 2017

Titolo: METODO PER PRODURRE UN IMIDAZO[1,2-b]PIRIDAZINA-DERIVATO 3,6-DISOSTITUITO

10 Richiedente: Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426
Giappone

Inventori: KOIKE, Ryoji
HACHISU, Yoshifumi
15 KITAWAKI, Takafumi
SHIRAISHI, Shohei

Descrizione

CAMPO TECNICO

20 La presente invenzione riguarda un nuovo metodo per produrre un imidazo[1,2-b]piridazina-derivato 3,6-disostituito.

STATO DELL'ARTE

È noto che un imidazo[1,2-b]piridazina-derivato 3,6-disostituito è utile come medicamento o come materia prima per produrre lo stesso, ed è anche utile per il trattamento di un tumore (Letteratura brevettuale 1).

5 Nella Letteratura brevettuale 1, tutti gli imidazo[1,2-b]piridazina-derivati 3,6-disostituiti vengono sintetizzati introducendo un sostituente nella posizione 6 della 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, usata come materiale di partenza, attraverso una reazione di sostituzione nucleofila aromatica, e poi introducendo un sostituente nella sua posizione 3 usando una reazione di accoppiamento di Suzuki-Miyaura (Letteratura brevettuale 1, ad esempio l'Esempio 21).

10 Inoltre, come altro metodo per sintetizzare un imidazo[1,2-b]piridazina-derivato 3,6-disostituito, è noto un metodo che prevede di introdurre un gruppo arile nella posizione 3 della 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, usata come materiale di partenza, attraverso una reazione di sostituzione aromatica che adopera un'attivazione C-H catalizzata da palladio (Letteratura non brevettuale 1).

15 Il metodo di sintesi della Letteratura brevettuale 1 ha la seguente limitazione: è essenziale la presenza di un atomo di alogeno per il sito reattivo della reazione di accoppiamento di Suzuki-Miyaura sull'anello dell'imidazo[1,2-b]piridazina. D'altra parte, il metodo di sintesi della Letteratura brevettuale 1 è svantaggioso perché richiede una grande quantità di un catalizzatore a base di palladio, e anche perché, quando il gruppo arile da introdurre porta un sostituente elettron-donatore, la resa diventa moderata (Letteratura non brevettuale 1, ad esempio Tabella 2, Voce 11).

15 ELENCO DI CITAZIONI

Letteratura brevettuale

Letteratura brevettuale 1: WO2013-183578

Letteratura non brevettuale

Letteratura non brevettuale 1: Eur. J. Org. Chem., 862-871 (2010)

20 RIEPILOGO DELL'INVENZIONE

Problema tecnico

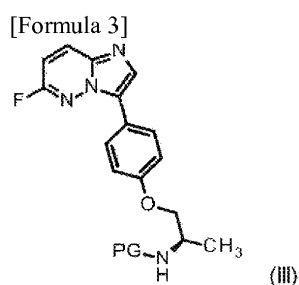
La presente invenzione fornisce un metodo per produrre un imidazo[1,2-b]piridazina-derivato 3,6-disostituito attraverso una reazione di sostituzione aromatica che adopera un'attivazione C-H catalizzata da palladio e che utilizza la 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina come materiale di partenza, in cui il metodo è un nuovo metodo industrialmente utile

che adopera una piccola quantità di un catalizzatore a base di palladio e che permette di introdurre, con un'alta resa, un gruppo arile avente un sostituito elettrondonatore con una struttura complicata.

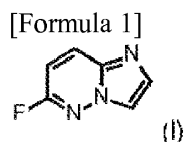
SOLUZIONE AL PROBLEMA

La presente invenzione riguarda i seguenti punti da (1) a (7).

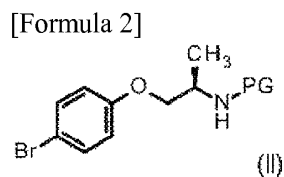
- 5 (1) Un metodo per produrre un composto rappresentato dalla formula (III), o un suo sale:



in cui PG rappresenta un gruppo protettivo per un atomo di azoto, il metodo prevedendo di far reagire un composto rappresentato dalla formula (I), o un suo sale:



- 10 con un composto rappresentato dalla formula (II), o un suo sale:



in cui ciascun simbolo è come definito sopra, in un solvente in presenza di un catalizzatore a base di palladio e di una base.

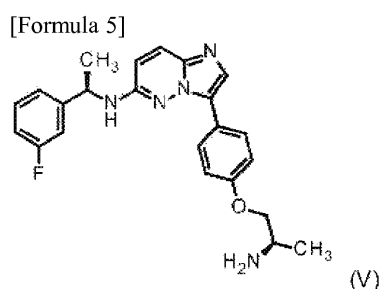
- (2) Il metodo secondo (1) di sopra, in cui, nelle formule (II) e (III), PG è un gruppo terz.-butossicarbonile.

(3) Il metodo secondo (1) o (2) di sopra, in cui il catalizzatore a base di palladio è costituito da palladio acetato e tris(2-metilfenil)fosfina.

(4) Il metodo secondo uno qualsiasi di (1) - (3) di sopra, in cui la base è carbonato di potassio.

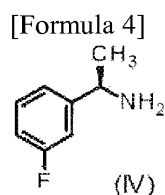
(5) Il metodo secondo uno qualsiasi di (1) - (4) di sopra, in cui il solvente è dietilenglicole dimetil etere.

5 (6) Un metodo per produrre un composto rappresentato dalla formula (V), o un suo sale:



il metodo comprendendo:

un passaggio che prevede di far reagire il composto rappresentato dalla formula (III) prodotto con il metodo secondo uno qualsiasi di (1) - (5) di sopra, o un suo sale, con un composto rappresentato dalla formula (IV), o un suo sale:



10

e

un passaggio che prevede di deproteggere PG sull'atomo di azoto.

(7) Un metodo per produrre un adipato del composto rappresentato dalla formula (V) prodotto usando il metodo descritto in (6) di sopra, che prevede di formare un sale del composto rappresentato dalla formula (V) usando acido adipico.

15

Nella presente invenzione, il "catalizzatore a base di palladio" è un catalizzatore a base di palladio divalente o un catalizzatore a base di palladio zerovalente. Suoi esempi comprendono [tris(2-metilfenil)fosfina]palladio(0).

5 Il "catalizzatore a base di palladio" della presente invenzione comprende un catalizzatore preparato in un sistema di reazione, ad esempio lasciando che un legante a base di fosfina monodentata, come trifenilfosfina, tri-
5 butilfosfina o tris(2-metilfenil)fosfina, o un legante a base di fosfina bidentata, come 1,1-bis(difenilfosfino)metano o 1,2-bis(difenilfosfino)etano, agisca su un composto di palladio, come cloruro di palladio o palladio acetato.

10 Nella presente invenzione, la reazione può essere eseguita usando una quantità molto piccola di un catalizzatore a base di palladio. La quantità usata del catalizzatore a base di palladio è preferibilmente da 0,5 a 10% molare e, più preferibilmente, da 1 a 5% molare in base alla quantità del composto di formula (I). Con ulteriore
10 preferenza, la quantità usata del catalizzatore a base di palladio è 2% molare.

15 Il gruppo protettivo (PG) per l'atomo di azoto che può essere usato nella presente invenzione non è particolarmente limitato, a condizione che sia un sostituito che riduce la reattività dell'atomo di azoto nei confronti di una reazione di addizione elettrofila. Ad esempio, è possibile usare i gruppi protettivi divulgati in Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green e P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Il gruppo protettivo è
15 preferibilmente un gruppo terz.-butossicarbonile o un gruppo benzilossicarbonile.

20 Il solvente che può essere usato nella presente invenzione non è particolarmente limitato, a condizione che non inibisca la reazione di sostituzione aromatica che coinvolge una reazione di attivazione C-H catalizzata da palladio. Suoi esempi comprendono toluene, ciclopentil metil etere, 1,4-diossano e dietilenglicole dimetil etere. Il solvente è preferibilmente un solvente miscibile con acqua, e un suo esempio è dietilenglicole dimetil etere.

25 Il composto rappresentato dalla formula (III) e il composto rappresentato dalla formula (V) secondo la presente invenzione possono essere individualmente convertiti in un sale facendo reagire i composti con un acido.

Esempi del sale comprendono: sali di acidi inorganici, tra cui idroalogenuri, come un fluoridrato, un cloridrato, un bromidrato o uno iodidrato, un nitrato, un perclorato, un solfato e un fosfato; sali di acidi organici, tra cui (alchile C₁-C₆)solfonati, come un metansolfonato, un trifluorometansolfonato o un etansolfonato, arilsolfonati, come un
25 benzensolfonato o un p-toluensolfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un

tartrato, un ossalato e un adipato; e sali di amminoacidi, come un sale di glicina, un sale di lisina, un sale di arginina, un sale di ornitina, un glutammato e un aspartato.

5 Quando il composto rappresentato dalla formula (III) o un suo sale e il composto rappresentato dalla formula (V) o un suo sale secondo la presente invenzione vengono lasciati nell'atmosfera o vengono ricristallizzati, in alcuni casi, questi composti incorporano molecole di acqua, e diventano idrati. Anche tali idrati sono inclusi nella presente invenzione.

10 Quando il composto rappresentato dalla formula (III) o un suo sale e il composto rappresentato dalla formula (V) o un suo sale secondo la presente invenzione vengono lasciati in un solvente o vengono ricristallizzati, in alcuni casi, questi composti assorbono un certo tipo di solvente, e diventano solvati. Anche tali solvati sono inclusi nella presente invenzione.

EFFETTI VANTAGGIOSI DELL'INVENZIONE

15 La presente invenzione può fornire un metodo per produrre un imidazo[1,2-b]piridazina-derivato 3,6-disostituito attraverso una reazione di sostituzione aromatica che adopera un'attivazione C-H catalizzata da palladio e che utilizza la 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina come materiale di partenza, in cui il metodo è un nuovo metodo industrialmente utile che adopera una piccola quantità di un catalizzatore a base di palladio e che permette di introdurre, con un'alta resa, un gruppo arile avente un sostituente elettron-donatore con una struttura complicata.

DESCRIZIONE DI FORME ESECUTIVE

20 La presente invenzione verrà descritta sotto. Le condizioni di reazione della presente invenzione non andranno interpretate con una valenza limitativa. Nella presente invenzione, esiste un caso in cui un gruppo funzionale di un composto è protetto da un gruppo protettivo adatto. Esempi di tale gruppo funzionale comprendono un gruppo ossidrilico, un gruppo carbossico e un gruppo amminico. Per quanto riguarda i tipi di gruppi protettivi, e le condizioni per l'introduzione e la rimozione di tali gruppi protettivi, è possibile fare riferimento a quelli descritti in Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green e P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991).

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

[Figura 1] La Figura 1 mostra un pattern di diffrazione dei raggi X da polveri per i cristalli del composto (6) ottenuti nell'Esempio 7. L'asse verticale indica l'intensità di diffrazione, espressa in termini di intensità relativa delle righe (conte), mentre l'asse orizzontale indica i valori dell'angolo di diffrazione 2Θ .

ESEMPI

5 Da qui in poi, la presente invenzione verrà descritta in maggiore dettaglio con riferimento ai seguenti Esempi. Tuttavia, i seguenti Esempi non intendono limitare l'ambito della presente invenzione.

Si noti che le abbreviazioni adottate negli Esempi assumono i seguenti significati.

g: grammo, mL: millilitro, L: litro, MHz: megahertz.

10 Nei seguenti Esempi, per quanto riguarda lo spettro di risonanza magnetica nucleare (da qui in poi identificato come ^1H RMN): 400 MHz), il valore di spostamento chimico è fornito in termini di valore di δ (ppm) usando il tetrametilsilano come sostanza standard. Per il pattern di divisione, sono stati usati i seguenti simboli: s, singoletto; d, doppietto; dd, doppietto doppio; m, multipletto; e br, largo.

Inoltre, l'apparato per l'analisi di diffrazione dei raggi X da polveri e le condizioni di analisi erano le seguenti.

Apparato: D8 Discover con GADDS CST, fabbricato da Bruker Axis

15 Fonte di raggi X: $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,54$ Angstrom

Metodo: metodo di riflessione

Tensione del tubo: 40 kV

Corrente del tubo: 40 mA

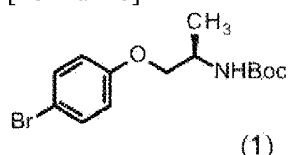
Intervallo di scansione: da 2° a 42°

20 Velocità di scansione: $10^\circ/\text{min}$.

[Esempio 1]

terz.-Butil [(2R)-1-(4-bromofenossi)propan-2-il]carbammato (1)

[Formula 6]

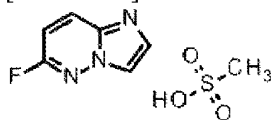


Sotto un'atmosfera di azoto, sono stati aggiunti 1-bromo-4-fluorobenzene (100 g, 0,57 mol, 1 equiv.), N-metilpirrolidone (500 mL) e D-alaninolo (51,5 g, 0,69 mol, 1,2 equiv.), seguiti da potassio terz.-butossido (96,1 g, 0,86 mol, 1,5 equiv.) a 40°C o meno. La miscela risultante è stata agitata ad una temperatura interna di circa 65°C per 3 ore, ed è stata raffreddata a 20°C o meno. Ad essa sono stati poi aggiunti isopropil acetato (500 mL) e acqua (1000 mL), e la miscela risultante è stata agitata. Dopo aver lasciato la miscela indisturbata e averla separata, lo strato acquoso è stato estratto due volte con isopropil acetato (500 mL), e tutti gli strati organici sono stati combinati. Lo strato organico combinato è stato lavato due volte con acqua (500 mL), e lo strato organico ottenuto è stato concentrato a 300 mL sotto pressione ridotta. L'operazione di aggiungere ulteriormente etanolo (1000 mL) e di concentrare la miscela ottenuta a 300 mL sotto pressione ridotta è stata ripetuta due volte. A questa soluzione è stato aggiunto tetraidrofurano (200 mL), e la miscela risultante è stata raffreddata a 5°C o meno. Del terz.-butil dicarbonato (162 g, 0,74 mol, 1,3 equiv.) è stato dissolto in tetraidrofurano (100 mL), e la soluzione risultante è stata aggiunta a gocce alla miscela a 6°C o meno in circa 2 ore. La miscela risultante è stata agitata a 5°C o meno per 1 ora, la sua temperatura è stata poi aumentata a circa 20°C, e la miscela è stata agitata per una notte. Ad essa è stato aggiunto etanolo (230 mL), seguito a gocce da acqua (800 mL) in 1,5 ore. La miscela risultante è stata agitata a circa 50°C per 1 ora o più, ed è stata poi gradualmente raffreddata a 25°C e agitata per una notte. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con una soluzione mista di etanolo (230 mL) e acqua (270 mL). Il solido è stato essiccato sotto vuoto ad una temperatura esterna di 40°C, ottenendo il composto del titolo (1) (170 g).

[Esempio 2]

20 6-Fluoroimidazo[1,2-b]piridazina metansolfonato (2)

[Formula 7]

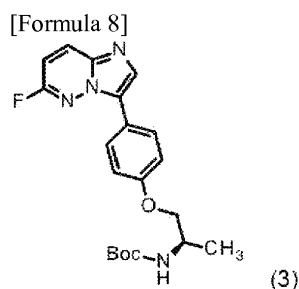


(2)

A dimetil solfossido (1500 mL) sotto un'atmosfera di azoto sono stati aggiunti in successione benziltriethylammonio cloruro (445 g, 1,95 mol, 1 equiv.) e 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (300 g, 1,95 mol, 1 equiv.) (disponibile da Combi-Block o simili). Dopo aver ulteriormente aggiunto fluoruro di cesio (534 g, 3,51 mol, 1,8 equiv.), la miscela risultante è stata agitata ad una temperatura interna tra 79°C e 81°C per 4 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e, alla miscela, sono stati aggiunti toluene (1500 mL) e bicarbonato di sodio (48 g, 0,59 mol, 0,3 equiv.), seguiti da acqua (1500 mL). Alla miscela è stato aggiunto acetonitrile (600 mL) e, dopo aver agitato la miscela risultante, lo strato organico e lo strato acquoso sono stati separati. Inoltre, l'operazione di estrarre questo strato acquoso con una soluzione mista di toluene (1500 mL) e acetonitrile (300 mL) è stata ripetuta tre volte, e tutti gli strati organici sono stati combinati. Lo strato organico combinato è stato concentrato sotto pressione ridotta per regolare il volume di liquido a 2400 mL. Ad esso è stato aggiunto carbone attivato (30 g) inumidito con toluene (150 mL). La miscela risultante è stata agitata a circa 25°C per 1 ora, ed è stata poi filtrata e lavata con toluene (750 mL). Ad essa è stato aggiunto acetonitrile (900 mL), seguito a gocce da acido metansolfonico (188 g, 1,95 mol, 1 equiv.) ad una temperatura interna tra 22°C e 37°C in 1 ora. La miscela risultante è stata agitata tra 27°C e 31°C per 1,5 ore, e il solido precipitato è stato poi filtrato e lavato con toluene (900 mL). Il solido è stato essiccato sotto pressione ridotta ad una temperatura esterna di 40°C per 5 ore, ottenendo il composto del titolo (2) (396,9 g).

[Esempio 3]

terz.-Butil {(2R)-1-[4-(6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenossi]propan-2-il} carbammato (3)

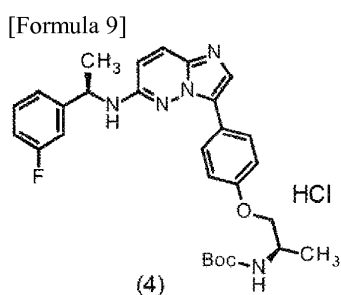


Sotto un'atmosfera di azoto, sono stati aggiunti in successione metil terz.-butil etere (12 L), acqua (2,6 L), carbonato di potassio (691 g, 5,0 mol, 1,1 equiv.) e il composto della formula (2) (1,17 kg, 5,0 mol, 1,1 equiv.). La miscela risultante è stata agitata ad una temperatura interna di 19°C per 5 minuti e lasciata indisturbata, e lo strato acquoso è stato poi gettato. Lo strato organico ottenuto è stato concentrato sotto pressione ridotta per regolare il volume di liquido a 7,5 L. Ad esso è stato aggiunto dietilenglicole dimetil etere (7,5 L), e la miscela risultante è stata nuovamente concentrata sotto pressione ridotta per regolare il volume di liquido a 8,25 L. A questa soluzione sono stati aggiunti in successione il composto della formula (1) (1,5 kg, 4,54 mol, 1 equiv.), tris(2-metilfenil)fosfina (27,7 g, 0,09 mol, 0,02 equiv.), carbonato di potassio (1,26 kg, 9,12 mol) e palladio acetato (20,4 g, 0,09 mol, 0,02 equiv.), e la miscela è stata poi lavata con dietilenglicole dimetil etere (0,3 L). La miscela risultante è stata agitata prima ad una temperatura interna tra 95°C e 108°C per 9 ore, e poi ad una temperatura interna tra 58°C e 61°C per 11 ore. Ad essa è stata aggiunta acqua purificata (7,5 L), la miscela risultante è stata scaldata ad una temperatura interna di 71°C, e lo strato acquoso è stato poi gettato. Allo strato organico è stato aggiunto 1-metilimidazolo (1,5 L), e la miscela risultante è stata raffreddata. Dopo aver agitato la miscela tra 25°C e 30°C per 40 minuti, è stata aggiunta acqua (9 L) in maniera intermittente nel corso di 1,5 ore, ad una temperatura interna tra 25°C e 29°C. La miscela risultante è stata agitata a circa 25°C per 19 ore, e i cristalli sono stati poi filtrati e lavati in sequenza con una soluzione mista di dietilenglicole dimetil etere (3 L) e acqua (3 L) e con acqua (3 L). Il solido ottenuto è stato essiccato sotto pressione ridotta ad una temperatura esterna di 40°C, ottenendo il composto del titolo (3) (1,65 kg, 94,1% (peso lordo)).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 4,00 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,10 (s largo, 1H), 4,80 (s largo, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,6, 6,0 Hz, 1H).

[Esempio 4]

5 terz.-Butil {(2R)-1-[4-(6-{{(1R)-1-(3-fluorofenil)etil}ammino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenossi]propan-2-il}carbammato cloridrato (4)



10 A dimetil solfossido (2,4 L) sotto un'atmosfera di azoto sono stati aggiunti in successione (1R)-1-(3-fluorofenil)etanammina (400 g, 2,87 mol, 1 equiv.), fosfato trisodico (471 g, 2,87 mol, 1 equiv.) e il composto della formula (3) (1,22 kg (peso netto: 1,12 kg), 3,16 mol, 1,1 equiv.). Questa soluzione miscelata è stata scaldata e agitata ad una temperatura interna tra 95°C e 99°C per 55 ore. La soluzione è stata raffreddata e, ad essa, sono stati aggiunti ciclopentil metil etere (4 L) e acqua (8 L) ad una temperatura interna di 24°C. La miscela risultante è stata scaldata a 50°C, e lo strato acquoso è stato gettato. Allo strato organico rimanente è stata poi aggiunta acqua (4 L), e lo strato acquoso è stato nuovamente gettato. Lo strato organico ottenuto è stato concentrato sotto pressione ridotta per regolare
15 il volume di liquido a 4 L. Il liquido è stato filtrato usando ciclopentil metil etere (0,4 L).

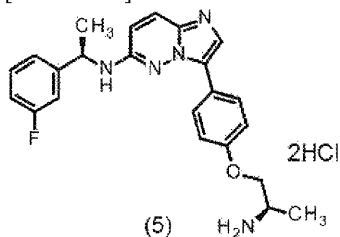
Una porzione della soluzione ottenuta, in una quantità corrispondente a 5/8 del suo totale, è stata prelevata e usata nella reazione successiva. Alla soluzione sono stati aggiunti in successione ciclopentil metil etere (0,25 L), tetraidrofurano (3 L) e acqua (0,05 L), seguiti da acido cloridrico concentrato (74,9 g, 1,15 mol, 0,4 equiv.) ad una temperatura interna di 23°C. Dopo aver agitato la miscela risultante a 25°C per 1,5 ore, è stata aggiunta una soluzione

mista di ciclopentil metil etere (1,5 L) e tetraidrofurano (1,5 L). La miscela risultante è stata ulteriormente agitata per 1,5 ore e, ad essa, è stato poi aggiunto acido cloridrico concentrato (112 g, 1,72 mol, 0,6 equiv.) in tre porzioni, una ogni ora. La miscela risultante è stata agitata ad una temperatura interna di 25°C per 18 ore. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con una soluzione mista di ciclopentil metil etere (1,25 L), tetraidrofurano (1,25 L) e acqua (0,025 L). Il solido è stato essiccato sotto pressione ridotta ad una temperatura esterna di 40°C, ottenendo il composto del titolo (4) (808,0 g).

[Esempio 5]

3-{4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina dicloridrato (5)

[Formula 10]



10 Sotto un'atmosfera di azoto, il composto della formula (4) (120,0 g) è stato dissolto in etanolo (1080 mL), e, ad esso, è stato poi aggiunto carbone attivato (12 g) inumidito con etanolo (60 mL). La miscela risultante è stata agitata per 1 ora prima di filtrarla e lavarla con etanolo (120 mL). Alla soluzione ottenuta è stato aggiunto acido cloridrico concentrato (43,3 g), e la miscela risultante è stata scaldata e agitata tra 65°C e 70°C per 4 ore. La miscela è stata raffreddata ad una temperatura interna di 20°C in 2 ore, ed è stata agitata a quella temperatura per 1 ora prima di raffreddarla ulteriormente a 1°C in 1 ora. La miscela è stata agitata ad una temperatura interna tra -1°C e 1°C per 19,5 ore. Il solido precipitato è stato poi filtrato e lavato con una soluzione mista fredda di etanolo (240 mL) e acqua (6 mL). Il solido è stato essiccato sotto pressione ridotta ad una temperatura esterna di 40°C, ottenendo il composto del titolo (5) (100,5 g).

[Esempio 6]

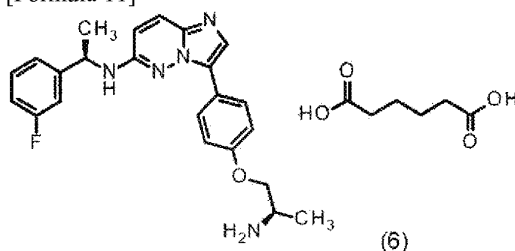
20 3-{4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina (V)

Sotto un'atmosfera di azoto, il composto della formula (5) (75,5 g, 0,17 mol), etanolo (604 mL) e acqua (604 mL) sono stati miscelati insieme e poi scaldati ad una temperatura interna di 50°C per dissolvere il composto. Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione acquosa di idrossido di sodio al 25% (68,1 g) ad una temperatura interna di 50°C in 3 minuti. La miscela risultante è stata poi raffreddata ad una temperatura interna di 1°C in 1,5 ore, ed è stata agitata per 18,5 ore. Il solido precipitato è stato filtrato e lavato con una soluzione mista fredda di etanolo (151 mL) e acqua (151 mL). Il solido è stato essiccato sotto pressione ridotta ad una temperatura esterna di 40°C, ottenendo il composto del titolo (V) (58,8 g).

[Esempio 7]

3-{4-[(2R)-2-Amminopropossi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina adipato (6)

[Formula 11]



10

Al composto della formula (V) (30,0 g, 1 equiv.) sotto un'atmosfera di azoto è stato aggiunto etanolo (90 mL), la temperatura è stata aumentata a 50°C per dissolvere il composto, e la soluzione è stata poi filtrata. Dell'acido adipico (11,4 g, 1,1 equiv.) è stato dissolto in una soluzione mista di etanolo (75 mL) e acqua (75 mL), e la soluzione è stata poi filtrata. Il filtrato è stato aggiunto alla soluzione di 3-{4-[(2R)-2-amminopropossi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ammina. Ad essa è stata aggiunta acqua (54 mL), seguita da 30,0 mg (0,1% in peso) di germi di cristallizzazione* ad una temperatura interna di 27°C, e la miscela è stata poi agitata per 18 ore. Ad essa è stata aggiunta acqua (306 mL) ad una temperatura interna di circa 41°C in 1,3 ore, e la miscela risultante è stata poi agitata per 2 ore. Inoltre, la miscela è stata raffreddata ad una temperatura interna di -1°C in 1,5 ore, ed è stata agitata per 16,5 ore. I cristalli sono stati filtrati e lavati con una soluzione mista fredda di etanolo (18 mL) e acqua (42

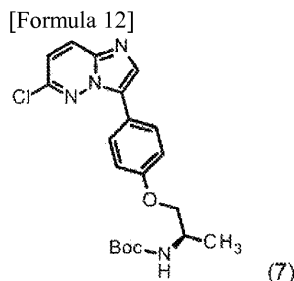
15

mL). I cristalli sono stati essiccati sotto pressione ridotta ad una temperatura esterna di 40°C, ottenendo cristalli del composto del titolo (6) (37,2 g). La Figura 1 mostra un grafico XRD dei cristalli ottenuti.

*I cristalli precipitano spontaneamente quando la soluzione di reazione viene agitata per un lungo periodo di tempo. Qui, tuttavia, allo scopo di ridurre il tempo necessario per la precipitazione dei cristalli, sono stati aggiunti germi di cristallizzazione che erano cristalli precedentemente ottenuti in un esperimento analogo.

[Esempio di riferimento]

terz.-Butil {(2R)-1-[4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenossi]propan-2-il} carbammato (7)

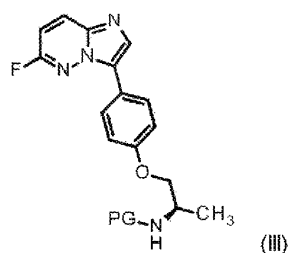


La 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina e il composto della formula (1) sono stati fatti reagire alle condizioni divulgate nella Letteratura non brevettuale 1 (palladio acetato, 0,1 equiv.; trifenilfosfina, 0,2 equiv.; carbonato di potassio, 2 equiv.; toluene, 110°C; 24 ore). Come risultato, il tasso di reazione del composto della formula (7) alla HPLC era circa 1,4%.

Contrariamente alla divulgazione della Letteratura non brevettuale 1, è stato riscontrato che, usando la 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina come materiale di partenza, l'introduzione di un gruppo arile avente un sostituito elettrondonatore con una struttura complicata causa un calo estremamente grande della resa. Al contrario, nell'Esempio 3 che adoperava la 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina come materiale di partenza, il tasso di reazione mostrato era alto, e ciò nonostante il fatto che la quantità usata del catalizzatore a base di palladio fosse un quinto di quella nell'Esempio di riferimento, a dimostrazione di un effetto eccellente della presente invenzione.

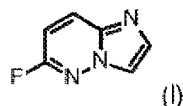
Rivendicazioni

1. Metodo per produrre un composto rappresentato dalla Formula (III), o un suo sale:

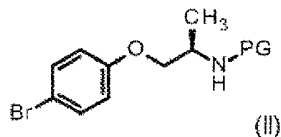


in cui PG rappresenta un gruppo protettivo per un atomo di azoto,

- 5 il metodo prevedendo di far reagire un composto rappresentato dalla Formula (I), o un suo sale:



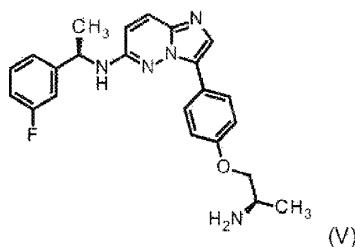
con un composto rappresentato dalla Formula (II), o un suo sale:



in cui ciascun simbolo è come definito sopra,

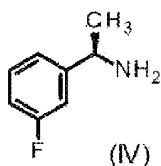
- 10 in un solvente in presenza di un catalizzatore a base di palladio e di una base.

2. Metodo per produrre un composto rappresentato dalla Formula (V), o un suo sale:



il metodo comprendendo:

un passaggio che prevede di far reagire il composto rappresentato dalla Formula (III) prodotto con il metodo secondo la rivendicazione 1, o un suo sale, con un composto rappresentato dalla Formula (IV), o un suo sale:



- 5 e
- un passaggio che prevede di deproteggere PG sull'atomo di azoto.
3. Metodo per produrre un adipato del composto rappresentato dalla Formula (V) prodotto con il metodo secondo la rivendicazione 2, che prevede di formare un sale del composto rappresentato dalla Formula (V) usando acido adipico.
4. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui, nelle Formule (II) e (III), PG è un gruppo terz.-butossicarbonile o un gruppo benzilossicarbonile.
- 10
5. Metodo della rivendicazione 4, in cui, nelle Formule (II) e (III), PG è un gruppo terz.-butossicarbonile.
6. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il catalizzatore a base di palladio è un catalizzatore a base di palladio divalente o un catalizzatore a base di palladio zerovalente.
7. Metodo della rivendicazione 6, in cui il catalizzatore a base di palladio comprende un prodotto di reazione di
- 15 una fosfina monodentata o una fosfina bidentata con un composto di palladio.
8. Metodo della rivendicazione 7, in cui la fosfina monodentata è trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina o tris(2-metilfenil)fosfina.
9. Metodo della rivendicazione 7, in cui la fosfina bidentata è 1,1-bis(difenilfosfino)metano o 1,2-bis(difenilfosfino)etano.
- 20
10. Metodo della rivendicazione 7, in cui il composto di palladio è cloruro di palladio o palladio acetato.
11. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui il catalizzatore a base di palladio comprende un prodotto di reazione di palladio acetato e tris(2-metilfenil)fosfina.

12. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui il catalizzatore a base di palladio è da 0,5 a 10% molare in base alla quantità del composto di Formula (I).
13. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui la base è carbonato di potassio.
14. Metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, in cui il solvente comprende toluene, ciclopentil metil etere, 1,4-diossano o dietilenglicole dimetil etere.
15. Metodo della rivendicazione 14, in cui il solvente comprende dietilenglicole dimetil etere.

10

Il sottoscritto dichiara che la presente traduzione è conforme al testo originale.



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

15

17

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[Figura 1]

