(12) **Oversettelse av europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2350079 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.01.21
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.11.14
(86)	Europeisk søknadsnr	09736733.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.09.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.03
(30)	Prioritet	2008.10.02, US, 102153 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Eli Lilly & Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
(72)	Oppfinner	RIZZO, John, Robert, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA BOINI, Sathish, Kumar, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA VAID, Radhe, Krishan, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	**Tiazol-pyrazolpyrimidinforbindelser som syntesemellomprodukter og relaterte syntesefremgangsmåter**
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/036579

Tiazol-pyrazolpyrimidinforbindelser som syntesemellomprodukter og relaterte syntesefremgangsmåter

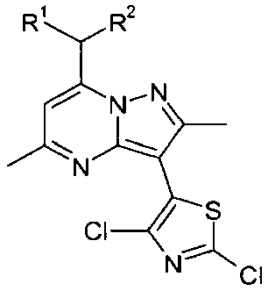
Denne oppfinnelsen vedrører nye mellomprodukter og fremgangsmåter i syntesen av tiazol-pyrazolpyrimidinforbindelser, der sluttforbindelser er anvendelige som CRF-1 reseptorantagonister for behandlingen av visse psykiatriske og nevroendokrine forstyrrelser.

Kortikotropinfrigjørende faktor (Corticotropin releasing factor CRF) er et peptid hypotalamisk hormon som også har et bredt spekter av fysiologiske effekter i overensstemmelse med en nevrotransmitter- eller nevromodulatorrolle i hjernen. CRF har blitt implisert i et bredt område av psykiatriske forstyrrelser og nevrologiske sykdommer inkludert alkohol- og stoffmisbruk og tilhørende abstinenssymptomer, så vel som depresjon og angst. CRF-1 reseptorantagonister har særlig vært implisert i behandling av alkoholavhengighet og depresjon.

Visse tiazolylpyrazol[1,5-*a*]pyrimidiner er funnet å være særlig anvendelige som CRF-1 antagonister, som for eksempel 7-(1-etyl-propyl)-3-(4-klor-2-morfolin-4-yl-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin og 7-(1-propyl-butyl)-3-(4-klor-2-morfolin-4-yl-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin, som beskrevet i WO 2008/036579. Nylige fremskritt i kobberkatalyserte aryleringsreaksjoner med forskjellige substrater er beskrevet i J. Am. Chem. Soc., vol. 130, s. 1128-1129 (2008).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye syntesemellomprodukter og syntesefremgangsmåter som anvender nevnte mellomprodukter for å fremstille tiazolyl-pyrazol[1,5-*a*]pyrimidin CRF-1 reseptorantagonister mer kostnadseffektivt og med større utbytter. Visse utførelsesformer av de foreliggende patentsøkte fremgangsmåter unngår også anvendelsen av mutagene materialer og miljømessig toksiske katalysatorer, sammenlignet med tidligere kjente syntesemetoder, som for eksempel de som beskrevet i WO 2008/036579.

I ett aspekt av den foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt en forbindelse med Formel I



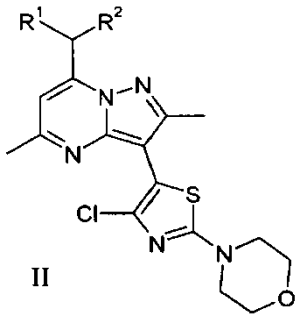
Formel I

hvori:

R^1 R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl, eller et salt derav.

I én foretrukket utførelsesform er R^1 og R^2 hver etyl. I en andre foretrukket utførelsesform er R^1 og R^2 hver *n*-propyl.

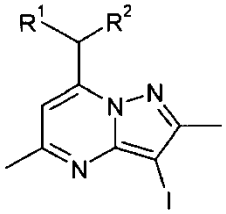
I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes det en syntesefremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med Formel II



II

hvori R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl,
omfattende trinnene å

i) omsette en forbindelse med Formel III,



III

eller et salt derav, med 2,4-di-klortiazol, eller et salt derav, i nærvær av en kobberhalidkatalysator, en ligand valgt fra 1,10-fenantrolin og bipyridin, og en base valgt fra K_3PO_4 og Cs_2CO_3, for å danne en forbindelse med Formel I (ovenfor); og

ii) omsette forbindelsen med Formel I, med morfolin, eller et salt derav, i nærvær av en egnet uorganisk base.

I én foretrukket utførelsesform av dette aspektet av oppfinnelsen er R^1 og R^2 hver etyl. I en andre foretrukket utførelsesform av dette aspektet ved oppfinnelsen er R^1 og R^2 hver *n*-propyl.

Egnede kobberhalidkatalysatorer inkluderer CuI, CuBr, og CuCl. CuCl er foretrukket.

Anvendelse av en kobberligand letter den virksomme katalysen ved kobberionet. Både 1,10-fenantrolin og bipyridin er effektive ligander i den foreliggende fremgangsmåten. 1,10-fenantrolin er foretrukket. Når bipyridin anvendes behøves det høyere molprosenter av bipyridin og kobber for høyere utbytter, som for eksempel fra omtrent 0,9 til omtrent 1,1 ekvivalenter, for eksempel omtrent 1 ekvivalent bipyridin, og fra omtrent 0,5 til omtrent 1,1 ekvivalenter av kobberkilden, for eksempel omtrent 1 ekvivalent av kobberkilden, der CuCl er foretrukket.

Når 1,10-fenantrolin anvendes, kan den effektivt anvendes i katalytiske mengder, og med katalytiske mengder av kobberkilden, som for eksempel fra omtrent 5-50 molprosent hver (0,05-0,50 ekvivalenter), med CuCl som den foretrukne kobberkilden. I én utførelsesform anvendes 1,10-fenantrolin og kobberkatalysatoren, for eksempel CuCl, ved omtrent 5-50 molprosent (0,05-0,50 ekvivalenter). I en annen utførelsesform anvendes 1,10-fenantrolin og kobberkatalysatoren, for eksempel CuCl, ved omtrent 10 ± 1 molprosent (0,10 ekvivalenter). I enda en annen utførelsesform anvendes 1,10-fenantrolin og kobberkatalysatoren, for eksempel CuCl, ved omtrent 30 ± 1 molprosent (0,30 ekvivalenter).

Reaksjonen i trinn i) er basedrevet og er sensitiv til den valgte basen.

Diklortiazolreagensen er base- og temperaturlabil og er følsom for nedbrytning hvis den valgte basen er for sterk og/eller reaksjonstemperaturen er for høy, som for eksempel med *t*-butoksylitium eller *t*-butoksykalium og/eller ved temperaturer høyere enn omtrent 120 °C. Som sådan er egnede baser for trinn i) K_3PO_4 og Cs_2CO_3, med Cs_2CO_3 som foretrukket. Likeledes er det foretrukket at reaksjonen i trinn i) utføres ved en temperatur på fra omtrent 80 to 120 °C.

Reaksjonen i trinn i) er mindre sensitiv til det valgte løsningsmidlet, egnede løsningsmidler er aprotiske løsningsmidler, som for eksempel 1,4-dioxan, 2-MeTHF, DMAC, CPME, propannitril, 2-MeTHF/DMAC, *n*-BuOAc og DMF. Koløsningsmiddelsystemet av 2-MeTHF/DMAC med forhold i området 70/30 til 80/20 er foretrukket, som for eksempel 80/20 2-MeTHF/DMAC.

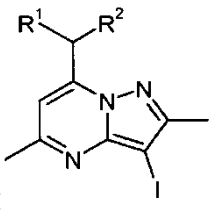
Reaksjonen i trinn ii) er mindre sensitive til den uorganiske basen og løsningsmidlet som velges. Egnede baser inkluderer K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, NaOH, og lignende. K_2CO_3 og K_3PO_4 er foretrukne med K_2CO_3 som særlig foretrukket.

Egnede løsningsmidler for reaksjonen i trinn ii) inkluderer de fleste polare løsningsmidler slik som metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, acetonitril, 2-MeTHF, og morfolin. Morfolin er foretrukket i det det er et utmerket løsningsmiddel og en reagens i reaksjonen i trinn ii).

Foretrukne reaksjonstemperaturer for reaksjonen i trinn ii) er fra omtrent 60 – 120 °C.

I én foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen omfatter syntesefremgangsmåten trinnene å:

i) omsette en forbindelse med Formel III



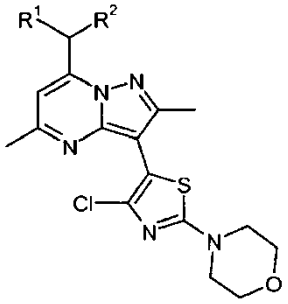
III

eller et salt derav, hvori R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl, med 2,4-diklortiazol, eller et salt derav, i nærvær av CuCl, 1,10-fenantrolin, og en base valgt fra K_3PO_4 og Cs_2CO_3, for å danne en forbindelse med Formel I (over); og

ii) omsette forbindelsen med Formel I, med morfolin, eller et salt derav, i nærvær av K_2CO_3.

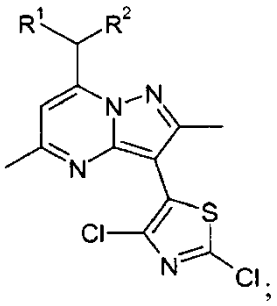
Det er ytterligere foretrukket i denne utførelsesformen av fremgangsmåten at reaksjonen i trinn i) anvender fra omtrent 5-50 molprosent, særlig omtrent 30 molprosent, CuCl og fra omtrent 5-50 molprosent, særlig omtrent 30 molprosent, 1,10-fenantrolin med 2-MeTHF/DMAC (særlig omtrent 80/20 2-MeTHF/DMAC) som et løsningsmiddelsystem og at reaksjonen kan utføres ved fra omtrent 80 til 120 °C, og at reaksjonen i trinn ii) anvender morfolin som et løsningsmiddel og K_2CO_3 som basen.

I et annet aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes det en syntesefremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formelen



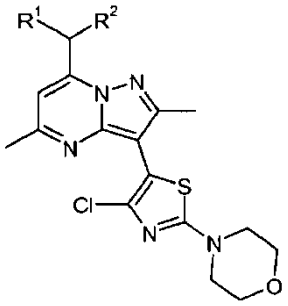
hvori R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl,
omfattende trinnene å

i) omsette en forbindelse med formelen



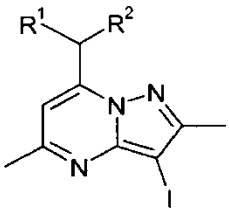
eller et salt derav, med et overskudd morfolin eller et salt derav, i nærvær av et egnet løsningsmiddel.

En utførelsesform av dette aspektet ved oppfinnelsen tilveiebringer en syntesefremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen

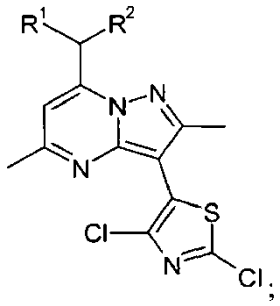


hvori R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl,
omfattende trinnene å

i) omsette en forbindelse med formelen



eller et salt derav, med 2,4-di-klortiazol, eller et salt derav, i nærvær av en kobberhalidkatalysator, en ligand valgt fra 1,10-fenantrolin og bipyridin, og en base valgt fra K_3PO_4 og Cs_2CO_3, for å danne en forbindelse med formelen



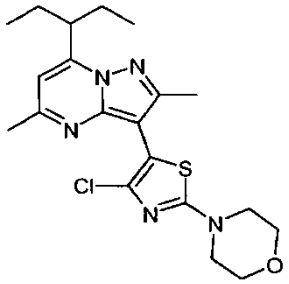
og

ii) omsette produktet fra trinn i), med et overskudd morfolin, eller et salt derav, i et egnet løsningsmiddel.

I dette aspektet av oppfinnelsen kan forskjellige aprotiske løsningsmidler være egnede, men foretrukne løsningsmidler er 2-MeTHF og 2-propanol. I en foretrukket utførelsesform anvendes 2-propanol som løsningsmiddel. Det er overraskende funnet at anvendelsen av 2-propanol reduserer reaksjonstidene omtrent tredobbelt i forhold til tidligere løsningsmiddelsystemer som er testet. Det er også overraskende funnet at anvendelsen av 2-propanol tilveiebringer det ønskede amineringsproduktet med høy renhet selv i nærvær av konkurrerende nukleofil alkohol. Anvendelse av 2-propanol forenkler også ytterligere bearbeidelse av sluttproduktet ved å tillate krystallisering direkte fra dette løsningsmidlet, og således unngå et ytterligere løsningsmiddelsskifte før krystallisering.

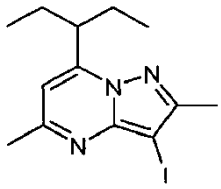
I dette aspektet av oppfinnelsen har det også overraskende blitt funnet at morfolin kan virke som en egnet base for amineringsreaksjonen, og således eliminere behovet for en ytterligere base for å gjennomføre reaksjonen. I tillegg forbedres utbyttene mens kvaliteten på sluttproduktet opprettholdes. Reduksjonen i mengden morfolin som anvendes er også en fordel i sluttbearbeidingen av produktet. I én utførelsesform hvori 2-MeTHF anvendes som løsningsmiddel, utføres reaksjonen med mellom omtrent 4,0 og omtrent 6,0 ekvivalenter, for eksempel omtrent 5,35 ekvivalenter, av morfolin, eller salt derav. I en annen utførelsesform hvori 2-propanol anvendes som løsningsmiddel, utføres reaksjonen med mellom omtrent 3,0 og omtrent 4,0 ekvivalenter, av morfolin, eller salt derav.

Således er det i én utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebrakt en syntesefremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen

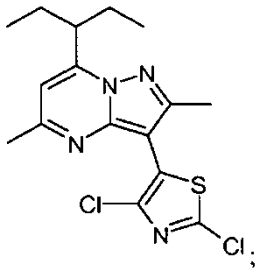


omfattende trinnene å

i) omsette en forbindelse med formelen



eller et salt derav, med 2,4-di-klortiazol, eller et salt derav, i nærvær av kobberklorid, 1,10-fenantrolin, og Cs_2CO_3, for å danne en forbindelse med formelen



og

ii) omsette produktet fra trinn i), med et overskudd av morfolin, eller et salt derav, i 2-propanol som et løsningsmiddel.

Forkortelser anvendt i denne søknaden er som følger:

CPME betyr syklopentylmetyleter.

DMAC betyr N,N-dimetylacetamid.

DMF betyr dimetylformamid.

EtOAc betyr etylacetat.

2-MeTHF betyr 2-metyltetrahydrofuran.

2-MeTHF/DMAC system betyr 2-metyltetrahydrofuran og N,N-dimetylacetamid i et koløsningsmiddelsystem i forhold mellom omtrent 70/30 og omtrent 80/20.

n-BuOAc betyr n-butylacetat.

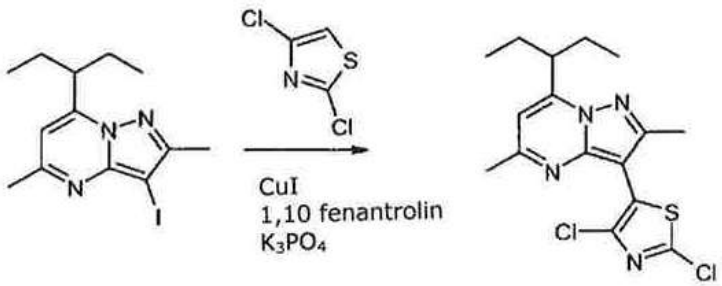
XRPD betyr røntgenpulverdiffraksjon.

DSC betyr differensial skanning kalorimetri.

Ytterligere forerukne utførelsesformer for syntesefremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet i eksemplene nedenfor.

EKSEMPLER

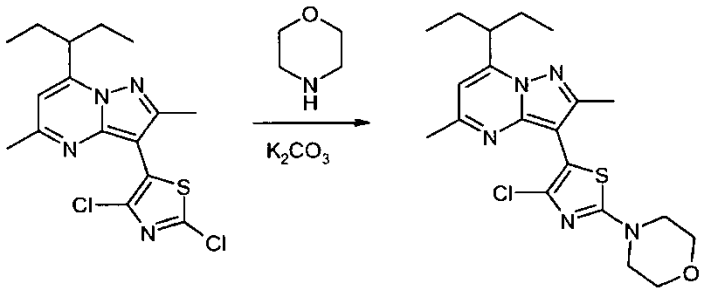
<u>Eksempel</u> 1: <u>7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin</u>



Fyll 7-(1-etyl-propyl)-3-jod-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (1,03 g, 3,00 mmol), K_3PO_4 (1,95 g, 9,00 mmol), 2,4-diklortiazol (0,58 g, 3,75 mmol), 1,10 fenantrolin (0,05 g, 0,30 mmol) og vannfri DMAC (5 mL) i en rundbunnet beholder utstyrt med en magnetisk rørestav, varmekoppel og N_2 innløp. Avgass den gule heterogene reaksjonsblandingen med N_2 (gass) i 30 min. og tilsett deretter CuI (0,06 g, 0,30 mmol) i en porsjon fulgt av ytterligere 30 min.

avgassing med N_2 (gass). Rør reaksjonsblandingen ved 120 °C i omtrent 6 t. Avkjøl reaksjonsblandingen til romtemperatur over natten, tilsett toluen (10 mL) og rør i 1 t. Rens blandingen gjennom silikagel ved eluering med toluen (10 ml). Ekstraher med 1 M HCl (10 mL), vann (10 mL), saltoppløsning (10 mL) og konsentrer under redusert trykk for å gi et gult faststoff. Rekrystalliser faststoffet fra metanol (5 ml) for å gi tittelforbindelsen som et gult krystallinsk faststoff. (0,78 g, 70 % utbytte, > 99 % rent ved LC) MS(ES) = 369 (M+1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$)= 6,5 (1H, s); 3,6 (1H, m); 2,6 (3H, s); 2,5 (3H, s); 1,9 (4H, m); 0,9 (6H, t).

Eksempel 2: 7-(1-etyl-propyl)-3-(4-klor-2-morfolin-4-yl-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin



Fyll 7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (0,37 g, 1,00 mmol), K_2CO_3 (0,28 g, 2,00 mmol) og vannfri morfolin (3 mL) i en rundbunnet beholder utstyrt med en magnetisk rørestav og N_2 innløp. Rør den gule blandingen ved 100 °C i omtrent 4 t., under denne tiden blir reaksjonen homogen. Avkjøl reaksjonsblandingen til romtemperatur, tilsett H_2O (10 mL) og rør den heterogene reaksjonsblandingen over natten ved romtemperatur. Samle opp det gule faststoffet ved filtering, vask med H_2O og tillat å lufttørke over natten for å gi den ubearbeidede tittelforbindelsen (391 mg). Rekrystalliser fra isopropylalkohol (3 mL) for å gi tittelforbindelsen som et lysegult krystallinsk faststoff (380 mg, 90,6 % utbytte, > 99 % ved LC). MS(ES) = 420 (M+1). ^{1}H NMR ($CDCl_3$)= 6,45 (1H, s); 3,81 (m, 4H); 3,62 (1H, m); 3,50 (m, 4H); 2,6 (3H, s); 2,45 (3H, s); 1,85 (4H, m); 0,9 (6H, t).

Eksempel 3:

Reaksjonene i Eksempel 1 utføres med forskjellige andre katalysatorer, ligander, baser og løsningsmidler, som er funnet å ha de følgende effekter på utbytte av 7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin. (Se Tabeller 1 - 4).

Tabell 1: Evaluering av forskjellige ligander

Ligand	% Produkt
2,2' -bipyridin	72,7
1,10-fenantrolin	84,7
L-prolin	23,7
2-acetylsyklohexanon	19,0

(Reaksjonene utføres i parallellreaktorer med 1,2 mmol 2,4-diklortiazol, 1 mmol 7-(1-etyl-propyl)-3-jod-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin, 0,5 mmol CuI, 0,5 mmol ligand og 2,1 mmol Cs_2CO_3 i 4 mL DMAC. Reaksjonene avgasses under N_2 i 30 min. og oppvarmes så ved mellom 80 og 100 °C over natten under N_2. Prosent produkt måles som prosenten av det totale området under HPLC-kurven for produkttoppen. Lengre reaksjonstider vises i parenteser.)

Tabell 2: Evaluering av forskjellige løsningsmidler

Løsningsmiddel	% Produkt
DMAC	82,4
10 % H_2O i DMAC	1,6
DMAC (under luft)	8,5
DMF	76,9
1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP)	77,3
Dioxan	69,5
THF	66,9
Toluen	23,0

Løsningsmiddel	% Produkt
Etylenglykol dimetyleter (DME)	60,8
Dimetylsulfoksid (DMSO)	76,7
Propannitril [CuCl-katalysator]	99
Acetonitril [CuCl-katalysator]	8
2-MeTHF [48 t, CuCl-katalysator]	98
BuOAc [24 t, CuCl-katalysator]	98
CPME [127 t, med CuCl-katalysator]	87
2-MeTHF/DMAC (4:1) [14-24 t, CuCl-katalysator]	98-100

(Reaksjonene utføres i parallellreaktorer med 1,2 mmol 2,4-diklortiazol, 1 mmol 7-(1-etyl-propyl)-3-jod-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin, 0,25 mmol CuI, 0,25 mmol 1,10-fenantrolin og 2,1 mmol Cs_2CO_3 i 3 mL spesifisert løsningsmiddel. Reaksjonene avgasses under N_2 i 30 minutter og oppvarmes så ved 100 °C over natten under N_2. Prosent produkt måles som prosenten av det totale området under HPLC-kurven for produkttoppen.)

Tabell 3: Evaluering av forskjellige kobberkilder

Kobberkilde	% Produkt
CuCI	81,3
CuBr	78,2
CuI	78,8

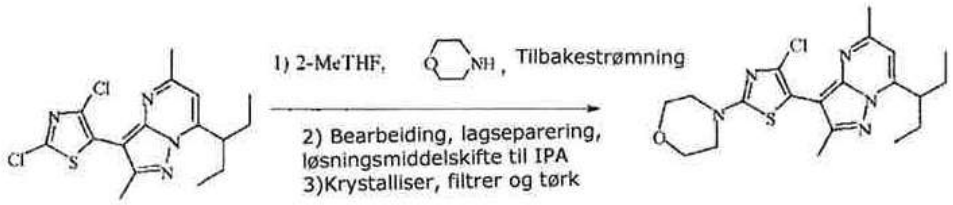
(Reaksjonene utføres i parallellreaktorer med 1 mmol 2,4-diklortiazol, 1 mmol 7-(1-etyl-propyl)-3-jod-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin, 0,05 mmol CuX, 0,01 mmol 1,10-fenantrolin og 3 ekvivalenter K_3PO_4 i 3 mL DMAC. Reaksjonene avgasses under N_2 i 30 minutter og oppvarmes så ved 100 °C over natten under N_2. Prosent produkt måles som prosenten av det totale området under HPLC-kurven for produkttoppen.)

Tabell 4: Evaluering av forskjellige uorganiske baser

Base	% Produkt
Cs_2CO_3	87,0
Cs_2CO_3 (1,1 ekv.)	71,0
K_2CO_3	25,6
Na_2CO_3	6,0
Li_2CO_3	1,8
KOAc	5,3
K_3PO_4	83,8

(Reaksjonene utføres i parallellreaktorer med 1 mmol 2,4-diklortiazol, 1 mmol 7-(1-etyl-propyl)-3-jod-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin, 0,1 mmol CuI, 0,1 mmol 1,10-fenantrolin og 2,1 mmol base og avgasses i 30 minutter før tilsetning av 3 mL DMAC. Reaksjonene avgasses under N_2 i 10 minutter og oppvarmes så ved 100 °C over natten under N_2. Prosent produkt måles som prosenten av det totale området under HPLC-kurven for produkttoppen.)

<u>Eksempel 4. Anvendelse av morfolin både som en reagens og base i 2-MeTHF som løsningsmiddel.</u>



7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (15,2 g, 41,16 mmol) fylles i en 250 mL 3-halset rundbunnet beholder, fulgt av tilsetning av 2-MeTHF (61 mL, 4,0 volumer), den gulbrune oppslemmingen røres ved omtrent 20 °C i 5 min. Så tilsettes morfolin (19 g, 218,18 mmol) over 2-5 minutter. Innholdet oppvarmes til tilbakestrømning og opprettholdes ved tilbakestrømning i 12 t. Oppslemmingen avkjøles til 25 °C, fulgt av tilsetning av 2-MeTHF (53 mL, 3,5 volumer) og vann (38 mL, 2,5 volumer).

Reaksjonsblandingen varmes til 40 °C, hvorpå en homogen løsning med to distinkte lag dannes. Lagene separeres, det organiske laget filtreres og konsentreres til ~3 volumer ved atmosfæretrykk. Fire volumer 2-propanol (61 mL) tilsettes. Løsningen konsentreres til ~3 volumer fulgt av tilsetning av 4 volumer 2-propanol (61 mL), rekonsentreres til ~3 volumer, fulgt av tilsetning av ytterligere 6 volumer 2-propanol (91 mL), og holdes ved tilbakestrømning i 15 min. Den klare løsningen avkjøles gradvis til 75 °C, podes med 0,45 g 7-(1-etyl-propyl)-3-(4-klor-2-morfolin-4-yl-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin oppslemmet i 2 mL 2-propanol, skylles med ytterligere 2 mL 2-propanol og overføres til en krystalliseringsbeholder. Oppslemmingen avkjøles til mellom 0-5 °C, opprettholdes i 1 t., filtreres og produktet skylles med 2-propanol (30 mL, 2 volumer). Faststoffet tøskes ved 60 °C i en vakuumovn til å gi 16,92 g 7-(1-etyl-propyl)-3-(4-klor-2-morfolin-4-yl-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin. Renheten til produktet ved HPLC-analyse er 100,00 %. XRPD og DSC-data av produktet er konsistent med referanseprøve. MS(ES) = 420 (M+1).

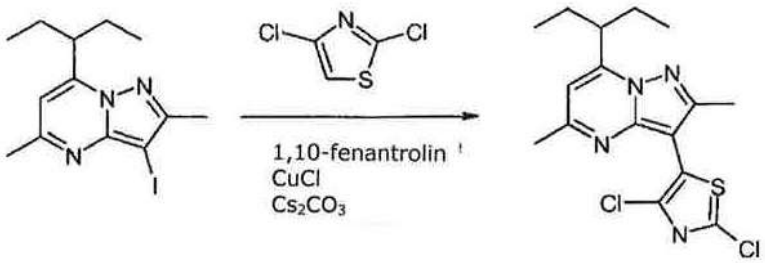
<u>Eksempel 5. Anvendelse av morfolin som både reagens og base i 2-propanol som løsningsmiddel.</u>

7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (11,64 mmol) fylles i en 100 mL 3-halset rundbunnet beholder, fulgt av tilsetning av 2-propanol (16 mL, 3,72 volumer). Den gulbrune oppslemmingen røres ved omtrent 20 °C i 5 min. Så tilsettes morfolin (3,3 g, 37,84 mmol) over 2-5 minutter. Innholdet holdes ved tilbakestrømning i 6 t. Oppslemmingen avkjøles til 25 °C. 2-Propanol (32 mL, 7,44 volumesr) og vann (8,6 mL, 2,0 volumer) tilsettes og blandingen varmes til 70-75 °C, filtreres og konsentreres til ~ 9 volumer ved atmosfæretrykk. Den klare løsningen avkjøles gradvis til 55 °C, podes med 0,06 g av krystallinsk 7-(1-etyl-propyl)-3-(4-klor-2-morfolin-4-yl-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin oppslemmet i 0,5 mL 2-propanol, skylles med ytterligere 0,5 mL 2-propanol og tilsettes i en krystalliseringsbeholder. Oppslemmingen avkjøles til 0-5 °C, opprettholdes i 1 t., filtreres og produktet skylles med 2-propanol (9 mL, 2,1 volumer). Sugetørket under vakuum ved 60 °C til å gi 4,6 g av tørr 7-(1-etyl-propyl)-3-(4-klor-2-morfolin-4-yl-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (88,8 % utbytte, renhet ved HPLC-analyse er 99,88 %). MS(ES) = 420 (M+1).

Eksempel 6: 7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin

7-(1-etyl-propyl)-3-jod-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (10 g, 29,17 mmol), 2,4-diklortiazol (5,2 g, 33,76 mmol), cesiumkarbonat (19,9 g, 61,07 mmol) og 1,10-fenantrolin (1 g, 5,5 mmol) fylles i en 250 mL 3-halset rundbunnet beholder, fulgt av tilsetning av 2-MeTHF (36 mL, 3,6 volumer). Reaksjonsblandingen avgasses med nitrogen og evakueres deretter. Kuproklorid (0,57 g, 5,7 mmol), DMAC (10 mL, 1 volum) og 2-MeTHF (4 mL, 0,4 volumer) tilsettes suksessivt. Reaksjonsblandingen avgasses med nitrogen og evakueres deretter. Innholdet holdes ved tilbakestrømning i 20 t. Reaksjonsblandingen avkjøles til ~70 °C og 2-MeTHF (100 mL, 10 volumer) tilsettes. Innholdet filtreres ved ~70 °C og restfilterkaken vaskes med 2-MeTHF (80 mL, 8 volumer) ved omtrent 65-72 °C. Filtratet overføres til en separasjonstrakt og ekstraheres med vann. Det organiske laget separeres og vaskes med fortynnet HCl. Det resulterende organiske laget behandles med Darco G60, varmfiltert (60 °C). Filtratet konsentreres ved atmosfæretrykk til ~2,8 volumer. 25 mL 2-propanol tilsettes, fulgt av rekonsentrering til ~2,8 volumer. Ytterligere 25 mL 2-propanol tilsettes, fulgt igjen av rekonsentrering til ~2,8 volumer. Til slutt tilsettes 48 mL 2-propanol. Innholdet avkjøles til -7 °C, opprettholdes ved -7 °C i 1 t., filtreres og skylles med 20 mL avkjølt 2-propanol. Produktet sugetørkes og deretter vakuumtørkes ved 60 °C til å gi 9,41 g 7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (renhet av produktet ved HPLC analyse er 95,88 %). MS(ES) = 369 (M+1).

Eksempel 7. Syntese av 7-(1-etyl-propyl)-3-(2,4-diklor-tiazol-5-yl)-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin ved anvendelse av 1,4-dioxan-løsningsmiddel og CuCl-katalysator

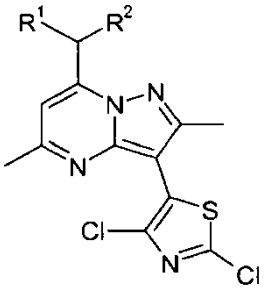


Tilsett dioxan (9,06 X), Cs_2CO_3 (2,00 X), 7-(1-etyl-propyl)-3-jod-2,5-dimetyl-pyrazol[1,5-a]pyrimidin (1,0 ekvivalent), 2,4-diklortiazol (0,54 ekvivalent) til en reaktor under N_2. Skyll reaktoren med N_2 tre ganger, avgass med N_2 i 0,5~1 t., og tilsett deretter 1,10-fenantrolin (0,3 ekv) og CuCl (0,3 ekv) under N_2, avgassing med N_2 i 0,5~1 t. Varm reaktoren til 100 °C~110 °C under N_2. Rør blandingen i 22-24 t. ved 100 °C~110 °C. Avkjøl til 10~20 °C og tilsett vann (10 V) og CH_3OH (5 V), rør blandingen i 1~1,5 t. ved 10~20 °C. Filtrer suspensjonen, resuspendér den våte filterkaken i vann, rør i 1~1,5 t. ved 10~20 °C, og filtrer suspensjonen igjen. Fyll den våte filterkaken til n-heptan (16 V) og EtOAc (2 V) under N_2. Varm reaktoren til 40 °C~50 °C under N_2.

Aktivt karbon (0,1 X) tilsettes ved 40 °C~50 °C. Reaktoren oppvarmes til 55 °C~65 °C under N_2 og røres ved 55 °C~65 °C i 1~1,5 t. Suspensjonen filtreres ved 40~55 °C gjennom diatomitt (0,4 X). Filterkaken vaskes med n-heptane (2,5 V). Filtratet overføres til en annen reaktor. EtOAc (10 V) tilsettes og det organiske laget vaskes med 2 N HCl (10 V) tre ganger, fulgt av vasking to ganger med vann (10 X, 10 V). Det organiske laget konsentreres til 3~4 V under 50 °C. Blandingen oppvarmes til 80~90 °C. Blandingen røres ved denne temperaturen i 40~60 min. Blandingen avkjøles til 0~5 °C, røres i 1-1,5 t. ved 0~5 °C og filtreres. Filterkaken vaskes med n-heptan (1 V) og vakuumtørkes ved 45~50 °C i 8~10 t. Det ubearbeidede produktet løses opp i 2-propanol (7,5 V) under N_2, og rekrystalliseres med 2-propanol. Filterkaken tørkes i en vakuumovn ved 45 °C~50 °C i 10~12 t. (55~80 % utbytte). ^{1}H NMRδ6,537 (s, 1H) 3,591-3,659 (m, 1H, *J*=6,8Hz). 2,593 (s, 3H), 2,512 (s, 3H), 1,793-1,921(m, 4H), 0,885-0,903 (m, 6H).

Patentkrav

1. Forbindelse med formelen



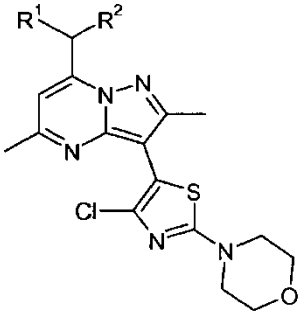
hvori:

R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl;

eller et salt derav.

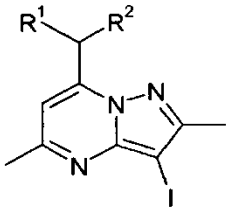
2. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et salt derav, hvori R^1 og R^2 hver er etyl.

3. Syntesefremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen

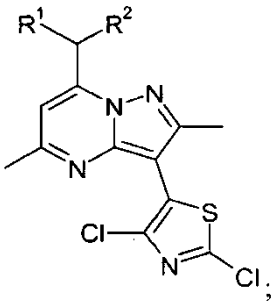


hvori R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl,
omfattende trinnene med å

i) omsette en forbindelse med formelen



eller et salt derav, med 2,4-di-klortiazol, eller et salt derav, i nærvær av en kobberhalidkatalysator, en ligand valgt fra 1,10-fenantrolin og bipyridin, og en base valgt fra K_3PO_4 og Cs_2CO_3, for å danne en forbindelse med formelen



og

ii) omsette produktet fra trinn i), med morfolin, eller et salt derav, i nærvær av en egnet uorganisk base.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori R^1 og R^2 hver er etyl.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 3 eller krav 4, hvori kobberhalidet er CuCl.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5 hvori liganden er 1,10-fenantrolin.

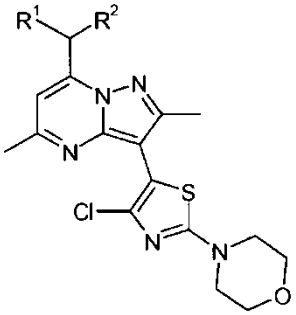
7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 6 hvori basen i trinn i) er Cs_2CO_3.

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 7 hvori basen i trinn ii) er K_2CO_3.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 3 hvori R^1 og R^2 hver er etyl, kobberhalidet er CuCl, liganden er 1,10-fenantrolin, basen i trinn i) er Cs_2CO_3, og basen i trinn ii) er K_2CO_3.

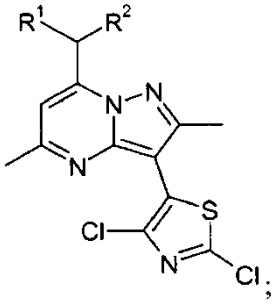
10. Fremgangsmåten ifølge krav 9 hvori løsningsmidlet for trinn i) er 1,4-dioxane eller 2-metyltetrahydrofuran/N,N-dimetylacetamid og løsningsmidlet for trinn ii) er morfolin, 2-metyltetrhydrofuran, eller 2-propanol.

11. Syntesefremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen



hvori R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl,
omfattende trinnene å

i) omsette en forbindelse med formelen



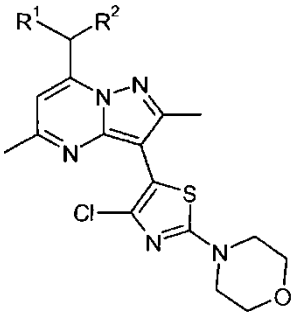
eller et salt derav, med overskudd morfolin eller et salt derav, i nærvær av et egnet løsningsmiddel.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11 hvori løsningsmidlet er 2-metyl tetrahydrofuran.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 hvori løsningsmidlet er 2-propanol.

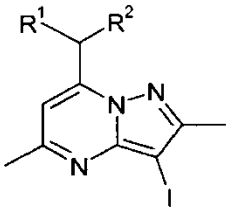
14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13 hvori R^1 og R^2 hver er etyl.

15. Syntesefremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen

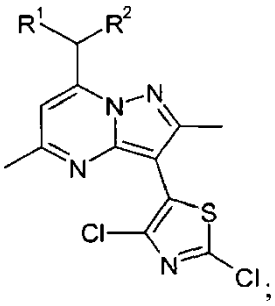


hvori R^1 og R^2 uavhengig er etyl eller *n*-propyl,
omfattende trinnene å

i) omsette en forbindelse med formelen



eller et salt derav, med 2,4-di-klortiazol, eller et salt derav, i nærvær av en kobberhalidkatalysator, en ligand valgt fra 1,10-fenantrolin og bipyridin, og en base valgt fra K_3PO_4 og Cs_2CO_3, for å danne en forbindelse med formelen



og
ii) omsette produktet fra trinn i), med et overskudd morfolin, eller et salt derav, i et egnet løsningsmiddel.

16. Fremgangsmåten ifølge krav 15 hvori løsningsmidlet er 2-metyl tetrahydrofuran.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 15 hvori løsningsmidlet er 2-propanol.

18. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 17 hvori R^1 og R^2 hver er etyl.