



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2404908 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.08
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.09
(86)	Europeisk søknadsnr	10746307.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.02.26
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.01.11
(30)	Prioritet	2009.02.27, JP, 2009046003 2009.06.29, JP, 2009153770
(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
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Teijin Pharma Limited, 2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, JP-Japan
(72)	Oppfinner	KOMIYAMA, Masato, c/o Teijin Pharma Limited Tokyo Research Center3-2, Asahigaoka 4-chome, Hino-shiTokyo 191-0065, JP-Japan YAJIMA, Naoki, c/o Teijin Pharma Limited Tokyo Research Center3-2, Asahigaoka 4-chome, Hino-shiTokyo 191-0065, JP-Japan KUROKAWA, Masayuki, c/o Teijin Pharma Limited Tokyo Research Center3-2, Asahigaoka 4-chome, Hino-shiTokyo 191-0065, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge
(54)	Benevnelse	Prosess for produksjon av fenyl-substituert heterocyklusderivat ved kobling under anvendelse av overgangsmetallkatalysator
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 992 361 WO-A1-2007/097403 ROGER J ET AL: "Ligand-Free Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Thiazoles at Low Catalyst Loadings", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 74, no. 3, 6 February 2009 (2009-02-06), pages 1179-1186, XP002596293, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO802360D [retrieved on 2009-01-01] GEMMA L. TURNER ET AL.: 'Direct Arylation of Thiazoles on Water' ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION vol. 46, no. 42, 2007, pages 7996 - 8000, XP055097839 HIEN-QUANG DO ET AL.: 'Copper-Catalyzed Arylation of Heterocycle C-H Bonds' J. AM. CHEM. SOC. vol. 129, 2007, pages 12404 - 12405, XP055097836 ATSUNORI MORI ET AL.: 'Facile Synthesis of 2,5-Diarylthiazoles via Palladium-Catalyzed Tandem C-H Substitution. Design of Tunable Light Emission and Liquid Crystalline Characteristics' J. AM. CHEM. SOC. vol. 125, 2003, pages 1700 - 1701, XP008166876 LOUIS-CHARLES ET AL.: 'Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides:

Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions' J. AM. CHEM. SOC. vol. 128, 2006, pages 581 - 590, XP002424172
MARC LAFRANCE ET AL.: 'Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design' J. AM. CHEM. SOC. vol. 128, 2006, pages 16496 - 16497, XP055081900
JEROME CANIVET ET AL.: 'Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates' ORG. LETT. vol. 11, no. 8, 2009, pages 1733 - 1736, XP002596290

Beskrivelse

[Teknisk område]

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for å produsere et fenyl-substituert heterocykliskderivat ved anvendelse av en nye koblingsprosess mellom et fenyl-derivat og et heterocyklisk derivat ved anvendelse av en overgangsmetall katalysator. Mer spesielt angår foreliggende oppfinnelse en utmerket prosess for å produsere et fenyl-substituert heterocyklisk derivat eller et mellomprodukt derav, som er anvendelig, for eksempel som en xanthin oksidase inhibitor anvendt som et terapeutisk middel for gikt, hyperuricemia og lignende.

[Kjent teknikk]

[0002] Den underliggende tilstanden til gikt er hyperuricemi og, etter remisjon av gikt angrepet, blir tiltak for å forbedre hyperuricemi utført. De terapeutiske midler for hyperuricemi er bredt delt opp i et uricosurin middel og urinsyre syntese inhibitor (xanthin oksidase inhibitor) og er valgt passende avhengig av tilstand og grad av tilstand.

[0003] Xanthin oksidase (XOD) inhibitorer omfatter 2-fenylthiazolderivater (PTLs 1 til 6, NPL 1), 3-fenylisotiazolderivater (PTLs 7 og 8), fenylpyrazolderivater (PTL 9 til 11), 2-fenyloksazolderivater (PTL 12) og fenyl-heteroaryl-derivater (PTL 13).

Produksjonsprosesser beskrevet i patentlitteraturer sitert i PTLs I til 12 er de hvor heterocykliske ringer blir dannet ved produksjonsprosesser omfattende en serie av påfølgende reaksjoner og, således, involverer et stort antall trinn. Produksjonsprosessen beskrevet i PLT 13 er en fremgangsmåte hvor skjelleket blir dannet ved direkte kobling av en fenyling med en heterocyklisk ring og, således, involverer et lite antall trinn. Imidlertid er det i denne prosessen nødvendig å fremstille borforbindelser og det resulterer derfor i en høyere kostnad. Således, er denne prosessen ikke enda tilfredsstillende fra et standpunkt med en lav-kostnadsproduksjonsprosess som involverer et lite antall trinn.

[0004] Som en fremgangsmåte for å binde en C-H binding på en heterocyklisk ring direkte til en fenyling uten anvendelse av borforbindelser, er det rapportert koblingsreaksjoner ved anvendelse av, som en katalysator, palladium (NPLs 2 til 10), rhodium (NPL 11), iridium (NPL 12), kobber (NPL 13), nikkel (NPL 14 og 15), kobolt (NPL 16), palladium-kobber (NPL 17 til 19) og palladium-sølv (NPL 20). Blant dem, er produksjonsprosessen ved anvendelse av en nikkel katalysator relatert til en syntetisk

prosess for et fenyl-substituert heterocyklisk derivat som er en xanthin oksidase (XOD) inhibitor (NPL 9). Imidlertid, er det ikke rapportert noe eksempel hvor et fenyl-substituert heterocyklisk derivat ifølge foreliggende oppfinnelse ble syntetisert ved anvendelse av en metall-katalysator forskjellig fra nikkel katalysatoren. I tillegg, er ingen av reaksjonene tilfredsstillende fra et standpunkt for substrat restriksjon, kostnader og utbytte.

[Siteringsliste]

[Patent Litteratur]

[0005]

[PTL 1] Internasjonal Publication No.. WO 92/09279

[PTL 2] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H6-293746

[PTL 3] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H6-329647

[PTL 4] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H6-345724

[PTL 5] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H10-139770

[PTL 6] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H11-60552

[PTL 7] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. S57-85379

[PTL 8] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H6-211815

[PTL 9] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. S59-95272

[PTL 10] Internasjonal Publication No.. WO 98/18765

[PTL 11] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H10-310578

[PTL 12] Japansk Patent alment tilgjengelig Publication No.. H6-65210

[PTL 13] Internasjonal Publication No.. WO 2007/097403

[Ikke Patent Litteratur]

[NPL 1] Heterocykliske grupper, 1998:47, 857

- [NPL 2] J. Am. Chem. Soc., 2003:125, 1700
- [NPL 3] J. Am. Chem. Soc., 2006:128, 16496
- [NPL 4] Angew. Chem., Int. Ed. 2007:46, 7996 .
- [NPL 5] J. Org. Chem., 2009:74, 1826
- [NPL 6] Org. Lett., 2009:10(13), 2909
- [NPL 7] Tetrahedron Letters, 2008:49(6), 1045
- [NPL 8] Tetrahedron Letters, 2003:59(30), 5685
- [NPL 9] Bull. Chem. Soc. Jpn., 1998:71, 467
- [NPL 10] Chem.A. Eur. J., 2009:15(6), 1337
- [NPL 11] J.Am. Chem. Soc., 2008:130, 14926
- [NPL 12] Chem. Comm., 2004,1926
- [NPL 13] J.Am. Chem. Soc., 2007:129(41), 12404
- [NPL 14] Org. Lett., 2009:11(8), 1733
- [NPL 15] Org. Lett., 2009:11(8), 1737
- [NPL 16] Org. Lett., 2003:5(20), 3607
- [NPL 17] Tetrahedron, 2007:63(9), 1970
- [NPL 18] Org. Lett., 2004:6(12), 2011
- [NPL 19] J. Am. Chem. Soc., 2003:125, 1700
- [NPL 20] Angew. Chem. Int. Ed., 2007:46, 7996

[Oppsummering av oppinnelsen]**[Teknisk Problem]**

[0006] Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å gi en utmerket kort-trinns produksjonsprosess, som er forskjellig fra hittil kjente produksjonsprosesser nevnt ovenfor, for et fenyl-substituert heterocyklisk derivat eller dens mellomprodukt, derivatet er en xanthin oksidase inhibitor anvendt som et terapeutisk middel for gikt, hyperuricemi og lignende.

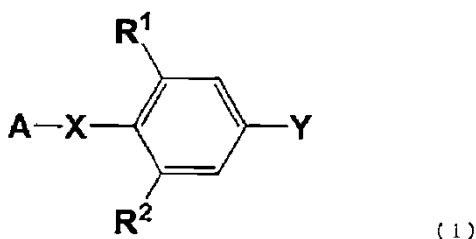
[Løsning av Problemet]

[0007] Foreliggende oppfinnere utført en grundig forskning med ovenfor angitte hensikt og, som et resultat, funnet at fenylringen til et fenyl-derivat og en C-H binding på et heterocyklisk derivat kan kobles direkte med høy selektivitet ved anvendelse av en overgangsmetall forbindelse.

[0008] Således angår foreliggende oppfinnelse det følgende:

[1] En fremgangsmåte omfattende omsetning av en forbindelse representert ved den følgende formel (1):

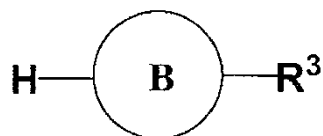
[formel 1]



(I formelen (1), er R¹ et hydrogenatom eller halogenatom; R² representerer et hydrogenatom, cyanogruppe, nitrogruppe, halogenatom, formylgruppe eller halogenmetylgruppe; A representerer et hydrogenatom, C₁ til C₈ alkylgruppe, C₃ til C₆ cykloalkylgruppe, fenylgruppe, fluoratom (bare når X er en binding) eller beskyttelsesgruppe for en hydroksylgruppe (bare når X er et oksygenatom), hvor A kan være substituert med 1 til 3 substituent, slik substituent representerer en gruppe valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, C₁ til C₄ alkylgruppe, C₁ til C₄ alkoksygruppe, C₁ til C₄ alkyltiogruppe, C₃ til C₆ cykloalkylgruppe, fenylgruppe, fenoksygruppe og pyridylgruppe; X representerer en binding (bare når A er en

fenylgruppe eller fluoratom) eller oksygenatom; og Y representerer en utgående gruppe) og en forbindelse representert ved den følgende formel (2):

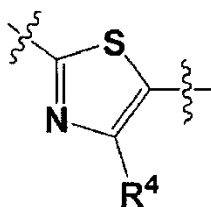
[formel 2]



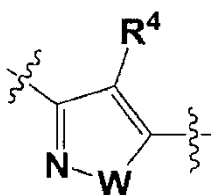
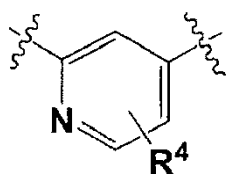
(2)

(I formelen (2), er H et hydrogenatom; og B representerer:

[formel 3]



De følgende B grupper er også beskrevet

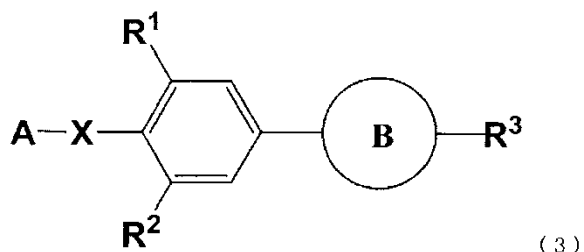


og

R^3 representerer COOR^{3a} eller COR^{3b} ; R^{3a} representerer et hydrogenatom, C_1 til C_4 alkylgruppe eller ester-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe; R^{3b} representerer en amid-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe, beskyttelsesgruppen danner et amid med en nabo karbonylgruppe; R^4 representerer et halogenatom eller C_1 til C_4 alkylgruppe; og W representerer et oksygenatom eller svovelatom)

i nærvær av en overgangsmetallforbindelse, hvor overgangsmetallet i overgangsmetalleforbindelsen er forskjellig fra nikkel, for å produsere et fenyl-substituert heterocyklisk derivat representert ved den følgende formel (3):

[formel 4]



(i formelen (3), er A, X, R¹ og R² som definert i formelen (1); og B og R³ er som definert i formelen (2)) I denne beskrivelsen, R⁴ kan også være hydrogen.

[2] Produksjonsprosessen i henhold til [1], hvor A er en C₁, til C₅ alkylgruppe.

[3] Produksjonsprosessen i henhold til [1], hvor A er en isobutylgruppe.

[4] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [3], hvor X er et oksygenatom.

[5] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [4], hvor R¹ er et hydrogenatom.

[6] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [5], hvor R² er en cyanogruppe.

[7] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [6], hvor Y representerer et halogenatom, -OCO₂-(C₁ til C₄ alkylgruppe), -OCO₂-(fenylgruppe), -OSO₂-(C₁ til C₄ alkylgruppe), -OSO₂-(fenylgruppe) eller en diazoniumgruppe, hvor, i Y, C₁ til C₄ alkylgruppen kan være substituert med 1 til 3 halogenatomer og fenylgruppen kan være substituert med 1 til 3 halogenatomer eller C₁ til C₄ alkylgrupper.

[8] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor R⁴ er en metylgruppe.

[9] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er null-valent kobber eller et salt av mono-valent kobber.

[10] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er null-valent palladium eller et salt av mono- eller di-valent palladium.

[11] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er null-valent palladium eller et salt av di-valent palladium.

[12] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er null-valent kobolt eller et salt av di-valent kobolt.

[13] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er kobber (I) jodid (CuI).

[14] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er palladium (II) acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), palladium (II) propionat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), palladium (II) 2-metylpropanoat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), palladium pivalat ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$), palladium (II) klorid (PdCl_2), palladium (I) bromid (Pd_2Br_2) eller palladium (II) hydroksid ($\text{Pd}(\text{OH})_2$).

[15] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er palladium (II) acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), palladium (II) propionat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), palladium (II) 2-metylpropanoat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$) eller palladium pivalat ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$).

[16] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er palladium (II) acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), palladium (II) klorid (PdCl_2) eller palladium (II) hydroksid ($\text{Pd}(\text{OH})_2$).

[17] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [8], hvor overgangsmetallforbindelsen er kobolt (II) acetat ($\text{Co}(\text{OAc})_2$).

[18] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [17], hvor en ligand som er i stand til å koordinere til overgangsmetallforbindelsen er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

[19] Produksjonsprosessen i henhold til [18], hvor liganden er trifenylfosfin, tri(tert-butyl)fosfin, di(tert-butyl)metylfosfin, tert-butyldicykloheksylfosfin, di(tert-butyl)cycloheksylfosfin, tri(cycloheksyl)fosfin, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-diisopropoksy-1,1'-bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl, fenantrolin, 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen eller salter derav.

[20] Produksjonsprosessen i henhold til [18], hvor liganden er trifenylfosfin, tri(tert-butyl)fosfin, di(tert-butyl)metylfosfin, tert-butyldicykloheksylfosfin, di(tert-

butyl)cykloheksylfosfin, tri(cykloheksyl)fosfin, fenantrolin eller 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen.

[21] Produksjonsprosessen i henhold til [18], hvor liganden er trifenylfosfin, fenantrolin eller 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen.

[22] Produksjonsprosessen i henhold til [18], hvor liganden er en fosfin-type ligand.

[23] Produksjonsprosessen i henhold til [22], hvor liganden er tri(tert-butyl)fosfin, tert-butyldicykloheksylfosfin, di(tert-butyl)metylfosfin, di(tert-butyl)cykloheksylfosfin, tri(cykloheksyl)fosfin, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-diisopropoksy-1,1'-bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl eller et salt derav.

[24] Produksjonsprosessen i henhold til [22], hvor liganden er tri(tert-butyl)fosfin, tert-butyldicykloheksylfosfin, di(tert-butyl)metylfosfin, di(tert-butyl)cykloheksylfosfin eller tri(cykloheksyl)fosfin.

[25] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [24], hvor en base er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

[26] Produksjonsprosessen i henhold til [25], hvor basen er litium tert-butoksid.

[27] Produksjonsprosessen i henhold til [25], hvor basen er kaliumkarbonat eller cesiumkarbonat.

[28] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [27], hvor et sølvsalt er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

[29] Produksjonsprosessen i henhold til [28], hvor sølvsaltet er sølv karbonat.

[30] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [29], hvor en C₁ til C₁₂ karboksylsyre eller salt derav er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

[31] Produksjonsprosessen i henhold til hvilken som helst av [1] til [29], hvor en C₁ til C₆ karboksylsyre eller et salt derav er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

[32] Produksjonsprosessen i henhold til [31], hvor karboksylsyren eller salt derav er 2-metylpropansyre, pivalin syre eller et salt derav.

[33] Produksjonsprosessen i henhold til [31], hvor karboksylsyren eller et salt derav er pivalin syre.

[Fordelaktige effekter av oppfinnelsen]

[0009] Ifølge foreliggende oppfinnelse, kan et fenyl-substituert heterocyklisk derivat (en forbindelse representert ved formelen (3)) oppnås i en fremgangsmåte som involverer et lite antall trinn ved å utsett et fenyl-derivat (en forbindelse representert ved formelen (1)) og et heterocyklisk derivat (en forbindelse representert ved formelen (2)) for en selektiv koblingsreaksjon ved anvendelse av en overgangsmetall katalysator, hvor overgangsmetallet i overgangsmetall katalysatoren er forskjellig fra nikkel.

[0010] Videre, siden fremgangsmåten involverer et lite antall trinn, er det mulig å produsere fenyl-substituert heterocyklisk derivat (en forbindelse representert ved formelen (3)) i høyt utbytte og med lave kostnader.

[Beskrivelse av Utførelsesformer]

[0011] Betegnelsene anvendt enkeltvis eller i kombinasjon i foreliggende beskrivelse vil bli forklart i det følgende. Hvis ikke på annen måte angitt, skal forklaring av hver substituent være felles i hver stilling. I tillegg, en kombinasjon av substituenten og variabler er tillatt bare når en slik kombinasjon resulterer i en kjemisk stabil forbindelse. Når substituenten selv er substituert med to eller flere grupper, kan disse mange gruppene eksistere på samme eller forskjellige karbonatom så lenge en stabil struktur blir dannet.

[0012] I foreliggende oppfinnelse, betyr "halogenatom" et fluoratom, kloratom, bromatom eller jodatom.

[0013] I foreliggende oppfinnelse, betyr "C₁ til C₈ alkylgruppe" en lineær eller forgrenet mettet alifatisk hydrokarbongruppe som har 1 til 8 karbonatomer og omfatter for eksempel en metylgruppe, etylgruppe, n-propylgruppe, isopropylgruppe, n-butylgruppe, isobutylgruppe, tert-butylgruppe, n-pentylgruppe, isopentylgruppe, neopentylgruppe, 1-metylpropylgruppe, n-heksylgruppe, isoheksylgruppe, 1,1-dimetylbutylgruppe, 2,2-dimetylbutylgruppe, 3,3-dimetylbutylgruppe, n-heptylgruppe, n-oktylgruppe og lignende.

[0014] I foreliggende oppfinnelse, "C₁ til C₄ alkoksygruppe" betyr en gruppe bestående av "C₁ til C₄ alkylgruppe" og en oksygruppe. Eksemplene omfatter en metoksygruppe,

etoksygruppe, n-propyloksygruppe, isopropyloksygruppe, n-butyloksygruppe, isobutyloksygruppe, tert-butyloksygruppe og lignende.

[0015] I foreliggende oppfinnelse, "C₃ til C₆ cykloalkylgruppe" betyr en cyklisk alkylgruppe som har 3 til 6 karbonatomer og omfatter for eksempel en cyklopropylgruppe, cyklobutylgruppe, cyklopentylgruppe, cykloheksylgruppe og lignende.

[0016] I foreliggende oppfinnelse, "C₁ til C₄ alkyltiogruppe" betyr en gruppe bestående av "C₁ til C₄ alkylgruppe" og en tiogruppe. Eksempelene omfatter en metyltiogruppe, etyltiogruppe, n-propyltiogruppe, isopropyltiogruppe, n-butyliogruppe, isobutyliogruppe, tert-butyliogruppe og lignende.

[0017] I foreliggende oppfinnelse, "halogenmetylgruppe" betyr en metylgruppe substituert med ett eller flere halogenatomer og omfatter for eksempel en trifluormetylgruppe, difluormetylgruppe, fluormetylgruppe, triklormetylgruppe, diklormetylgruppe, klormetylgruppe, tribrommetylgruppe, dibrommetylgruppe, brommetylgruppe og lignende.

[0018] I foreliggende oppfinnelse, "utgående gruppe" betyr et atom eller en gruppe atomer som utgår fra reaksjonssubstratet i en substitusjonsreaksjon, elimineringsreaksjon eller lignende. En slik utgående gruppe omfatter for eksempel et halogenatom, -OCO₂-(C₁ til C₄ alkylgruppe), -OCO₂-(fenylgruppe), -OSO₂-(C₁ til C₄ alkylgruppe), -OSO₂-(fenylgruppe), diazonium gruppe (-N⁺≡N) eller lignende. Videre, C₁ til C₄ alkylgruppe og fenylgruppen som utgjør den utgående gruppe kan være substituert med 1 til 3 halogenatomer og med 1 til 3 halogenatomer eller C₁ til C₄ alkylgrupper, henholdsvis. Imidlertid, er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til disse.

[0019] "Beskyttelsesgruppe for en hydroksylgruppe" betyr en gruppe som beskytter hydroksylgruppen. Slik en "beskyttelsesgruppe for en hydroksylgruppe" er velkjent på området og er klassifisert til en eter-type beskyttelsesgruppe, silyleter-type beskyttelsesgruppe, ester-type beskyttelsesgruppe, karbonat-type beskyttelsesgruppe, fosfin-type beskyttelsesgruppe, sulfonat-type beskyttelsesgruppe og lignende. Eksempler omfatter gruppene beskrevet som en beskyttelsesgruppe for fenol og lignende i T. W. Grønn og P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., 1994), (4th Ed., 2006)" og lignende, så som en benzyloksymetylgruppe, metoksyetoksymetylgruppe, fenyltiometylgruppe, fenacylmetylgruppe, 4-bromfenacylmetylgruppe, cyklopropylmetylgruppe, allylgruppe, propargylgruppe, cykloheksylgruppe, benzylgruppe, orto-nitrobenzylgruppe, 4-(dimetylamino)karbonylbenzylgruppe, 4-

metylsulfinylbenzylgruppe, 9-antranylmetylgruppe, 4-pikorylgruppe, trimetylsilylgruppe, tert-butyldimetylsilylgruppe, tert-butyldifenylsilylgruppe, triisopropylsilylgruppe, formylgruppe, $-(C=O)-(C_1 \text{ til } C_4 \text{ alkylgruppe})$, benzoylgruppe, 4-oksopentanoylgruppe, pivaloylgruppe, metylestergruppe, 1-adamantylloksykarbonylgruppe, tert-butoksykarbonylgruppe, 4-metylsulfinylbenzylloksykarbonylgruppe, 2,4-dimetylpent-3-yloksykarbonylgruppe, 2,2,2-trikloretoksykarbonylgruppe, vinyloksykarbonylgruppe, benzyloksykarbonylgruppe, $-(C=O)NH-(C_1 \text{ til } C_4 \text{ alkylgruppe})$, metansulfonylgruppe, toluensulfonylgruppe og lignende. Imidlertid, er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til gruppene eksemplifisert her og hvilken som helst gruppe kan velges så lenge det blir anvendt som en beskyttelsesgruppe for hydroksylgruppen. Her, blir beskyttelsesgruppen for hydroksylgruppen som A anvendt som sådanne når X er et oksygenatom. For eksempel når en benzylgruppe er beskyttelsesgruppen, svarer A-X- til $PhCH_2-O-$.

[0020] "Ester-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe" i foreliggende oppfinnelse betyr en gruppe som beskytter karboksylgruppen ved å kombinere med oksygenatomet av karboksylgruppen som skal bli beskyttet og danne en ester. En slik "ester-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe" omfatter gruppene beskrevet som en ester-type beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen i T. W. Green og P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., 1994), (4th Ed., 2006)," så som en C_1 til C_6 alkylgruppe, 9-fluorenylmetylgruppe, metoksymetylgruppe, metyltiometylgruppe, tetrahydropyranylgruppe, tetrahydrofuranylgruppe, metoksyetoksymetylgruppe, 2-(trimetylsilyl)etoksymetylgruppe, benzyloksymetylgruppe, pivaloyloksymetylgruppe, fenylacetoksymetylgruppe, triisopropylsilylmetylgruppe, para-bromfenacylgruppe, α -metylfenacylgruppe, para-metoksyfenacylgruppe, decylgruppe, karboksamidometylgruppe, para-azobenzenkarboksamidometylgruppe, N-ftalimidometylgruppe, 2,2,2-trikloretylgruppe, 2-halogenetylgruppe, ω -kloralkylgruppe, 2-(trietylsilyl)etylgruppe, 2-metyltioetylgruppe, 1,3-ditianyl-2-metylgruppe, 2-(para-nitrofenylsulfonyl)etylgruppe, 2-(para-toluensulfonyl)etylgruppe, 2-(2'-pyridyl)etylgruppe, 2-(para-metoksyfenyl)etylgruppe, 2-(difenylfosfino)etylgruppe, 1-metyl-1-fenyletylgruppe, 2-(4-acetyl-2-nitrofenyl)etylgruppe, 2-cyanoetylgruppe, dicyklopropylmetylgruppe, cyklopentylgruppe, cykloheksylgruppe, allylgruppe, methallylgruppe, 2-metylbut-3-en-2-ylgruppe, 3-metylbut-2-(prenyl) gruppe, 3-buten-1-ylgruppe, 4-(trimetylsilyl)-2-buten-1-ylgruppe, cinnamylgruppe, α -metylcinnamylgruppe, prop-2-ynyl (propargyl) gruppe, fenylgruppe, 2,6-dimetylfenylgruppe, 2,6-diisopropylfenylgruppe, 2,6-di(tert-butyl)-4-metylfenylgruppe, 2,6-di(tert-butyl)-4-metoksyfenylgruppe, para-(metyltio)fenylgruppe, pentafluorfenylgruppe, benzylgruppe, trifenylmetylgruppe, difenylmetylgruppe, bis(orto-nitrofenyl)metylgruppe, 9-antranylmetylgruppe, 2-(9,10-diokso)antranylmetylgruppe, 5-dibenzosuberylgruppe, 1-

pyrenylmetylgruppe, 2-(trifluormetyl)-6-chromonylmetylgruppe, 2,4,6-trimetylbenzylgruppe, para-brombenzylgruppe, orto-nitrobenzylgruppe, para-nitrobenzylgruppe, para-metoksybenzylgruppe, 2,6-dimetoksybenzylgruppe, 4-(metylsulfinyl)benzylgruppe, 4-sulfobenzylgruppe, 4-azidometoksybenzylgruppe, piperonylgruppe, 4-pikonylgruppe, para -benzylgruppe, trimetylsilylgruppe, trietylsilylgruppe, tert-butyldimetylsilylgruppe, isopropyldimetylsilylgruppe, fenyldimetylsilylgruppe, di(tert-butyl)metylsilylgruppe, triisopropylsilylgruppe, C₁ til C₆ alkyltiogruppe, oksazol gruppe, 2-alkyl-1,3-oksazolin gruppe, 4-alkyl-5-okso-1,3-oksazolidin gruppe, 2,2-bistrifluormetyl-4-alkyl-5-okso-1,3-oksazolidin gruppe, 5-alkyl-4-okso-1,3-dioksolan gruppe, dioksanon gruppe og lignende. Imidlertid, er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til gruppene eksemplifisert her og hvilken som helst gruppe kan velges så lenge det blir anvendt som en beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen.

[0021] "Amid-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe" i foreliggende oppfinnelse betyr en gruppe som beskytter karboksylgruppen ved å kombinere med karbonylkarbonatomet til karboksylgruppen som skal bli beskyttet og danner et amid. En slik "amid-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe" omfatter gruppene beskrevet som en beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen i T. W. Greene og P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., 1994), (4th Ed., 2006)," så som en N,N-dimetylaminogruppe, pyrrolidinyllgruppe, piperidinyllgruppe, 5,6-dihydrofenantridylgruppe, orto-nitrofenylaminogruppe, N-7-nitroindolyllgruppe, N-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolyllgruppe, N-fenylhydrazylgruppe, N,N'-diisopropylhydrazylgruppe og lignende. Imidlertid, er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til gruppene eksemplifisert her og hvilken som helst aminogruppe kan velges så lenge det blir anvendt som en beskyttelsesgruppe for karboksylgruppen.

[0022] I foreliggende oppfinnelse, er "C" så som i "C₁" og lignende et karbonatom og nummeret som følger det representerer antallet karbonatomer. For eksempel er "C₁ til C₆" et område av antallet karbonatomer fra 1 til 6. Når, i foreliggende oppfinnelse, antallet karbonatomer er forskjellig, er de tilsvarende gruppene forskjellige. For eksempel en "C₁ til C₄ alkylgruppe" betyr en gruppe som har 1 til 4 karbonatomer blant alkylgruppene definert av "C₁ til C₈ alkylgruppen." Behandling av antallet karbonatomer i andre grupper er det samme.

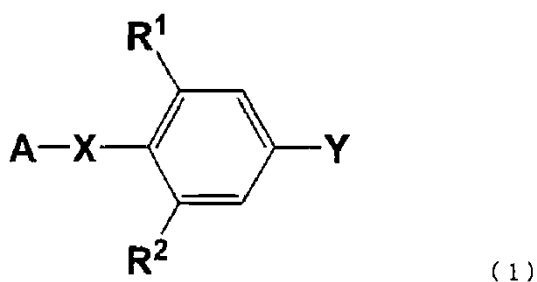
[0023] "Diazonium gruppe" i foreliggende oppfinnelse kan danne et salt. Et slikt salt omfatter et fluorid salt, klorid salt, bromid salt, jodid salt, tetrafluorborat salt og lignende.

[0024] Forkortelser anvendt i foreliggende oppfinnelse er som følger:

TfO: trifluormetansulfonyloksygruppe, MsO: metansulfonyloksygruppe, TsO: toluensulfonyloksygruppe, Me: metylgruppe, Et: etylgruppe, n-Pr: n-propylgruppe, i-Pr: isopropylgruppe, i-Bu: isobutylgruppe, t-Bu: tert-butylgruppe, MeO: metoksygruppe, Ph: fenylgruppe, OAc: acetyloksygruppe, 4-MeO-Ph: 4-metoksy-fenylgruppe, Cy: cykloheksylgruppe, Piv: pivaloylgruppe.

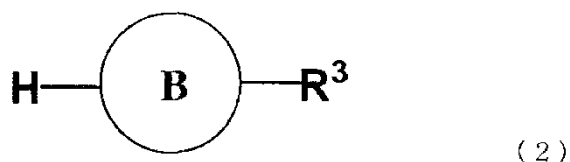
[0025] Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte omfattende omsetning av en forbindelse representert ved den følgende formel (1):

[formel 6]



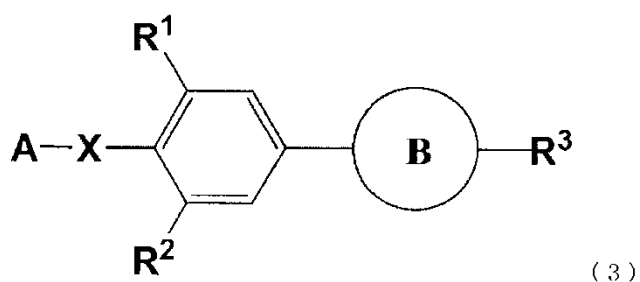
og en forbindelse representert ved den følgende formel (2):

[formel 7]



i nærvær av et overgangsmetall forbindelse, hvor overgangsmetallet i overgangsmetallforbindelsen er forskjellig fra nikkel for å produsere et fenyl-substituert heterocyklisk derivat representert ved den følgende formel (3):

[formel 8]



[0026] I formlene (1) og (3), R^1 representerer et hydrogenatom eller halogenatom.

[0027] "Halogenatom" i R^1 er fortrinnsvis et kloratom eller fluoratom, mer foretrukket et fluoratom.

[0028] Alt i alt, er R^1 fortrinnsvis et hydrogenatom.

[0029] I formlene (1) og (3), R^2 representerer et hydrogenatom, cyanogruppe, nitrogruppe, halogenatom, formylgruppe eller halogenmetylgruppe.

[0030] "Halogenatom" i R^2 er fortrinnsvis et bromatom.

[0031] "Halogenmetylgruppe" i R^2 er fortrinnsvis en klormetylgruppe, diklormetylgruppe, triklormetylgruppe eller trifluormetylgruppe.

[0032] Alt i alt, R^2 er fortrinnsvis en cyanogruppe, nitrogruppe eller formylgruppe og, fremfor alt, er en cyanogruppe foretrukket.

[0033] I formlene (1) og (3), A representerer et hydrogenatom, C_1 til C_8 alkylgruppe, C_3 til C_6 cykloalkylgruppe, fenylgruppe, fluoratom (bare når X er en binding) eller beskyttelsesgruppe for en hydroksylgruppe (bare når X er et oksygenatom). Her, beskyttelsesgruppen for en hydroksylgruppe som A blir anvendt som sådanne når X er et oksygenatom. For eksempel når beskyttelsesgruppen er en benzylgruppe, er A-X- $\text{PhCH}_2\text{-O-}$.

[0034] Videre, A kan være substituert med 1 til 3 substituent, slik substituent som representerer en gruppe valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, C_1 til C_4 alkylgruppe, C_1 til C_4 alkoksygruppe, C_1 til C_4 alkyltiogruppe, C_3 til C_6 cykloalkylgruppe, fenylgruppe, fenoksygruppe og pyridylgruppe.

[0035] " C_1 til C_8 alkylgruppe" i A er fortrinnsvis en metylgruppe, etylgruppe, n-propylgruppe, isopropylgruppe, n-butylgruppe, isobutylgruppe, tert-butylgruppe, n-pentylgruppe, isopentylgruppe eller neopentylgruppe. Fremfor alt, er en isobutylgruppe eller neopentylgruppe foretrukket; mer foretrukket er en isobutylgruppe.

[0036] Alt i alt, A er fortrinnsvis en C_1 til C_5 alkylgruppe.

[0037] I formlene (1) og (3), X representerer en binding (bare når A er et fenylgruppe eller fluoratom) eller et oksygenatom. Fremfor alt, et oksygenatom er foretrukket.

[0038] I formelen (1), Y representerer en utgående gruppe. Fremfor alt, foretrukket er et halogenatom, $-\text{OCO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$, $-\text{OCO}_2-(\text{fenylgruppe})$, $-\text{OSO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$, $-\text{OSO}_2-(\text{fenylgruppe})$ eller en diazonium gruppe.

[0039] Når den utgående gruppen som Y er $-\text{OCO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$ eller $-\text{OSO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$, slik en "C₁ til C₄ alkylgruppe" i Y er fortrinnsvis en metylgruppe.

[0040] Når den utgående gruppe som Y er $-\text{OCO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$ eller $-\text{OSO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$, slik en "C₁ til C₄ alkylgruppe" i Y kan være substituert med 1 til 3 halogenatomer. Slik et "halogenatom" er fortrinnsvis et fluoratom. Det er spesielt foretrukket at gruppen er substituert med tre fluoratomer.

[0041] Når den utgående gruppe som Y er $-\text{OCO}_2-(\text{fenylgruppe})$ eller $-\text{OSO}_2-(\text{fenylgruppe})$, slik en "fenylgruppe" i Y kan være substituert med 1 til 3 halogenatomer eller C₁ til C₄ alkylgrupper. Slik en "C₁ til C₄ alkylgruppe" er fortrinnsvis en metylgruppe.

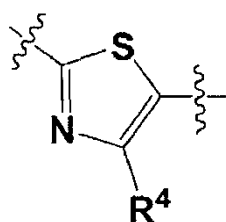
[0042] Når den utgående gruppen som Y er et "halogenatom," "halogenatom" er fortrinnsvis et jodatom, bromatom eller kloratom. Fremfor alt, et jodatom eller bromatom er foretrukket.

[0043] "Diazoniumgruppe" kan danne et salt. Når den utgående gruppen som Y representerer en "diazoniumgruppe," er saltet av "diazoniumgruppen" fortrinnsvis en tetrafluorborat.

[0044] Alt i alt, Y er fortrinnsvis et jodatom, bromatom, trifluormetansulfonyloksygruppe eller lignende.

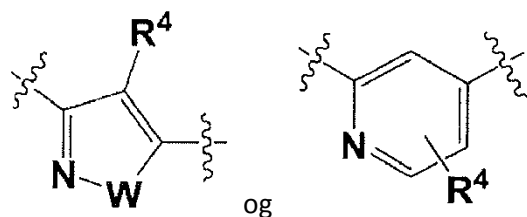
[0045] I formelen (2), H representerer et hydrogenatom.

[0046] I formlene (2) og (3), B representerer



[0047] De følgende B grupper er også beskrevet her.

[formel 9]



Bindingen på høyre-hånd siden av hver av formlene er for binding til R_3 ; og bindingen på venstre siden er for binding til et hydrogenatom i formelen (2) og til en fenylgruppe i formelen (3).

[0048] I formlene (2) og (3), R^3 representerer COOR^{3a} eller COR^{3b} .

[0049] R^{3a} representerer et hydrogenatom, C_1 til C_4 alkylgruppe eller ester-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe. Her, esteren-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe som R^{3a} beskytter karboksylgruppen som R^{3a} substituerer.

[0050] Som R^{3a} , foretrukket er et hydrogenatom eller C_1 til C_4 alkylgruppe.

[0051] R^{3b} representerer en amid-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe som danner et amid med en nabo karbonylgruppe.

[0052] Alt i alt, R^3 er fortrinnsvis COOR^{3a} .

[0053] I formlene (2) og (3), R^4 representerer et hydrogenatom, halogenatom eller C_1 til C_4 alkylgruppe.

[0054] "Halogenatom" i R^4 er fortrinnsvis et fluoratom.

[0055] " C_1 til C_4 alkylgruppe" i R^4 er fortrinnsvis en metylgruppe.

[0056] Alt i alt, R^4 er fortrinnsvis en C_1 til C_4 alkylgruppe. Fremfor alt, en metylgruppe er foretrukket.

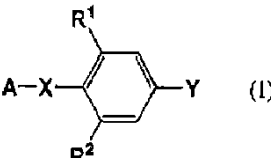
[0057] I formlene (2) og (3), W representerer et oksygenatom eller svovelatom.

[0058] I formelen (3), definisjon av A, X, R^1 og R^2 og foretrukne grupper derav er

henholdsvis de samme som de i formelen (1); og definisjon av B og R³ og foretrukne grupper derav er henholdsvis samme som de i formelen (2).

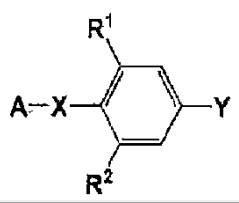
[0059] Spesifikke eksempler på forbindelsene representert ved formelen (1) og spesifikke eksempler på forbindelsene representert ved formel (2) er listet opp i Tabellene 1 til 4 og Tabellene 5 til 7, henholdsvis. Imidlertid, forbindelsene representert ved formelen (1) og formel (3) er ikke begrenset til slike spesifikke eksempler.

[Tabell 1]

					
nr.	A	X	R ¹	R ²	Y
1	i-Bu	O	H	CN	I
2	i-Bu	O	H	CN	Br
3	i-Bu	O	H	CN	Cl
4	i-Bu	O	H	CN	OTf
5	i-Bu	O	H	CN	OMs
6	i-Bu	O	H	CN	OTs
7	i-Bu	O	H	CHO	I
8	i-Bu	O	H	CHO	Br
9	i-Bu	O	H	CHO	Cl
10	i-Bu	O	H	CHO	OTf
11	i-Bu	O	H	CHO	OMs
12	i-Bu	O	H	CHO	OTs
13	i-Bu	O	H	NO ₂	I
14	i-Bu	O	H	NO ₂	Br
15	i-Bu	O	H	NO ₂	Cl
16	i-Bu	O	H	NO ₂	OTf
17	i-Bu	O	H	NO ₂	OMs
18	i-Bu	O	H	NO ₂	OTs
19	i-Bu	O	H	H	I
20	i-Bu	O	H	H	Br
21	i-Bu	O	H	H	Cl
22	i-Bu	O	H	H	OTf
23	i-Bu	O	H	H	OMs
24	i-Bu	O	H	H	OTs
25	i-Bu	O	H	Br	I

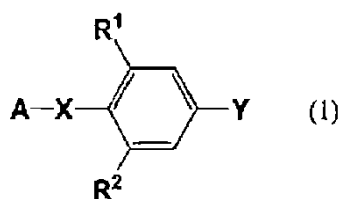
26	i-Bu	O	H	Br	Br
27	i-Bu	O	H	Br	Cl
28	i-Bu	O	H	Br	OTf
29	i-Bu	O	H	Br	OMs
30	i-Bu	O	H	Br	OTs
31	(CH ₃) ₃ COH ₂	O	H	CN	I
32	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	Br
33	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	Cl
34	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OTf
35	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OMs
36	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OTs
37	(CH ₃) ₃ COH ₂	O	H	CHO	I
38	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	Br
39	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	Cl
40	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OTf
41	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OMs
42	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OTs

[Tabell 2]

 (I)					
nr.	A	X	R ¹	R ²	Y
43	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	I
44	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	Br
45	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	Cl
46	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OTf
47	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OMs
48	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OTs
49	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	I
50	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	Br
51	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	Cl
52	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OTf
53	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OMs
54	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OTs
55	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	I

56	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	Br
57	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	Cl
58	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OTf
59	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OMs
60	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OTs
61	Benzyl	O	H	CN	I
62	Benzyl	O	H	CN	Br
63	Benzyl	O	H	CN	Cl
64	Benzyl	O	H	CN	OTf
65	Benzyl	O	H	ON	OMs
66	Benzyl	O	H	CN	OTs
67	Benzyl	O	H	CHO	I
68	Benzyl	O	H	CHO	Br
69	Benzyl	O	H	CHO	Cl
70	Benzyl	O	H	CHO	OTf
71	Benzyl	O	H	CHO	OMs
72	Benzyl	O	H	CHO	OTs
73	Benzyl	O	H	NO ₂	I
74	Benzyl	O	H	NO ₂	Br
75	Benzyl	O	H	NO ₂	Cl
76	Benzyl	O	H	NO ₂	OTf
77	Benzyl	O	H	NO ₂	OMs
78	Benzyl	O	H	NO ₂	OTs
79	Benzyl	O	H	H	I
80	Benzyl	O	H	H	Br
81	Benzyl	O	H	H	Cl
82	Benzyl	O	H	H	OTf
83	Benzyl	O	H	H	OMs
84	Benzyl	O	H	H	OTs

[Tabell 3]

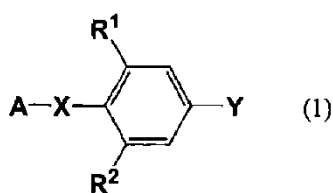


nr.	A	X	R ¹	R ²	Y
85	Benzyl	O	H	Br	I
86	Benzyl	O	H	Br	Br

87	Benzyl	O	H	Br	Cl
88	Benzyl	O	H	Br	OTf
89	Benzyl	O	H	Br	OMs
90	Benzyl	O	H	Br	OTs
91	Ph	binding	H	CN	I
92	Ph	binding	H	CN	Br
93	Ph	binding	H	CN	Cl
94	Ph	binding	H	CN	OTf
95	Ph	binding	H	CN	OMs
96	Ph	binding	H	CN	OTs
97	Ph	binding	H	CHO	I
98	Ph	binding	H	CHO	Br
99	Ph	binding	H	CHO	Cl
100	Ph	binding	H	CHO	OTf
101	Ph	binding	H	CHO	OMs
102	Ph	binding	H	CHO	OTs
103	Ph	binding	H	NO ₂	I
104	Ph	binding	H	NO ₂	Br
105	Ph	binding	H	NO ₂	Cl
106	Ph	binding	H	NO ₂	OTf
107	Ph	binding	H	NO ₂	OMs
108	Ph	binding	H	NO ₂	OTs
109	Ph	binding	H	H	I
110	Ph	binding	H	H	Br
111	Ph	binding	H	H	Cl
112	Ph	binding	H	H	OTf
113	Ph	binding	H	H	OMs
114	Ph	binding	H	H	OTs
115	Ph	binding	H	Br	I
116	Ph	binding	H	Br	Br
117	Ph	binding	H	Br	Cl
118	Ph	binding	H	Br	OTf
119	Ph	binding	H	Br	OMs
120	Ph	binding	H	Br	OTs
121	4-MeO-Ph	binding	H	CN	I
122	4-MeO-Ph	binding	H	CN	Br
123	4-MeO-Ph	binding	H	CN	Cl
124	4-MeO-Ph	binding	H	CN	OTf

125	4-MeO-Ph	binding	H	ON	OMs
126	4-MeO-Ph	binding	H	CN	OTs

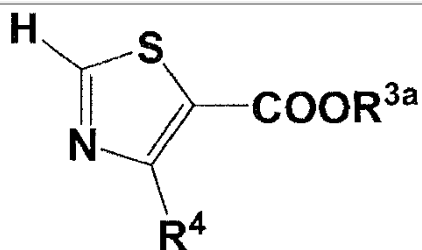
[Tabell 4]



nr.	A	X	R^1	R^2	Y
127	4-MeO-Ph	binding	H	CHO	I
128	4-MeO-Ph	binding	H	CHO	Br
129	4-MeO-Ph	binding	H	CHO	Cl
130	4-MeO-Ph	binding	H	CHO	OTf
131	4-MeO-Ph	binding	H	CHO	OMs
132	4-MeO-Ph	binding	H	CHO	OTs
133	4-MeO-Ph	binding	H	NO_2	I
134	4-MeO-Ph	binding	H	NO_2	Br
135	4-MeO-Ph	binding	H	NO_2	Cl
136	4-MeO-Ph	binding	H	NO_2	OTf
137	4-MeO-Ph	binding	H	NO_2	OMs
138	4-MeO-Ph	binding	H	NO_2	OTs
139	4-MeO-Ph	binding	H	H	I
140	4-MeO-Ph	binding	H	H	Br
141	4-MeO-Ph	binding	H	H	Cl
142	4-MeO-Ph	binding	H	H	OTf
143	4-MeO-Ph	binding	H	H	OMs
144	4-MeO-Ph	binding	H	H	OTs
145	4-MeO-Ph	binding	H	Br	I
146	4-MeO-Ph	binding	H	Br	Br
147	4-MeO-Ph	binding	H	Br	Cl
148	4-MeO-Ph	binding	H	Br	OTf
149	4-MeO-Ph	binding	H	Br	OMs
150	4-MeO-Ph	binding	H	Br	OTs

[[Tabell 5]

--

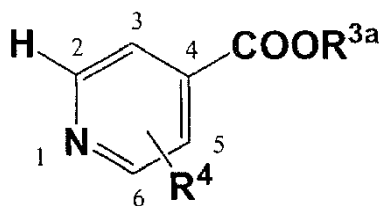


nr.	R ^{3a}	R ⁴
151	t-Bu	CH ₃
152	n-Pr	CH ₃
153	i-Pr	CH ₃
154	Et	CH ₃
155	Me	CH ₃
156	H	CH ₃
157	t-Bu	H
158	n-Pr	H
159	i-Pr	H
160	Et	H
161	Me	H
162	H	H

Forbindelser 157-162 er kun gitt for referanse.

[0060] Forbindelsene i tabell 6 er gitt kun for referanse.

[Tabell 6]

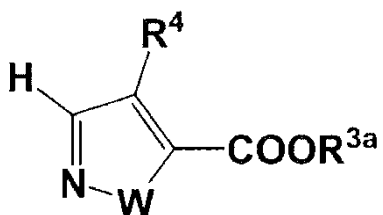


nr.	R ^{3a}	R ⁴
163	t-Bu	5-CH ₃
164	n-Pr	5-CH ₃
165	i-Pr	5-CH ₃
166	Et	5-CH ₃
167	Me	5-CH ₃
168	H	5-CH ₃
169	t-Bu	H
170	n-Pr	H
171	i-Pr	H
172	Et	H

173	Me	H
174	H	H
175	t-Bu	3-F
176	n-Pr	3-F
177	i-Pr	3-F
178	Et	3-F
179	Me	3-F
180	H	3-F
181	t-Bu	5-Cl
182	n-Pr	5-Cl
183	i-Pr	5-Cl
184	Et	5-Cl
185	Me	5-Cl
186	H	5-Cl

[0061] Forbindelsene i tabell 7 er kun gitt for referanse.

[Tabell 7]

			
nr.	W	R ^{3a}	R ⁴
187	O	t-Bu	CH ₃
188	O	n-Pr	CH ₃
189	O	i-Pr	CH ₃
190	O	Et	CH ₃
191	O	Me	CH ₃
192	O	H	CH ₃
193	O	t-Bu	H
194	O	n-Pr	H
195	O	i-Pr	H
196	O	Et	H
197	O	Me	H
198	O	H	H
199	S	t-Bu	CH ₃
200	S	n-Pr	CH ₃

201	S	i-Pr	CH ₃
202	S	Et	CH ₃
203	S	Me	CH ₃
204	S	H	CH ₃
205	S	t-Bu	H
206	S	n-Pr	H
207	S	i-Pr	H
208	S	Et	H
209	S	Me	H
210	S	H	H

[0062] Produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse er karakterisert ved at en overgangsmetallforbindelse blir anvendt som katalysatoren. I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, er overgangsmetallene i overgangsmetallforbindelsene anvendt er de forskjellige fra nikkel og omfatter kobber, palladium, kobolt, jern, rhodium, ruthenium, iridium og lignende. Fremfor alt, kobber, palladium eller kobolt er foretrukne. Kobber omfatter null-valent Cu(0), mono-valent Cu(I) og di-valent Cu(II), hvor foretrukne er null-valent Cu(0) eller mono-valent Cu(I). Palladium er fortrinnsvis null-valent Pd(0), mono-valent Pd(I) eller di-valent Pd(II). Kobolt omfatter null-valent Co(0), mono-valent Co(I), di-valent Co(II) og tri-valent Co(III), hvor de foretrukne er null-valent Co(0), mono-valent Co eller di-valent Co (II). Jern omfatter null-valent Fe(0), di-valent Fe(II) og tri-valent Fe(III), hvor de foretrukne er di-valent Fe(II) eller trivalent Fe(III). Rhodium er fortrinnsvis null-valent Rh(0) eller mono-valent Rh(I). Ruthenium er fortrinnsvis null-valent Ru(0) eller di-valent Rh(II). Iridium omfatter null-valent Ir(0), mono-valent Ir(I), di-valent Ir(II), tri-valent Ir(III) og tetra-valent Ir(IV), hvor de foretrukne er trivalent Ir(III).

[0063] Saltet av Cu(I) omfatter kobber(I) klorid, kobber(I) bromid, kobber(I) jodid, kobber(I) acetat, kobber tetrafluorborat, kobber tiofen-2-karboksylat, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

[0064] Saltet av Cu(II) omfatter kobber(II) fluorid, kobber(II) klorid, kobber(II) bromid, kobber(II) jodid, kobber(II) acetat, kobber(II) formiat, kobber(II) hydroksid, kobber(II) nitrat, kobber(II) karbonat, kobber(II) acetylacetonat, kobber(II) borat, kobber(II) oksalat, kobber(II) ftalat, kobber(II) tartrat, kobber (II) trifluormetansulfonat, kobber(II) benzoat, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

[0065] Fremfor alt, foretrukne er kobber(I) jodid (CuI).

[0066] Saltet av Pd(I) omfatter dibrom-dipalladium(I), et hydrat derav og lignende.

[0067] Saltet av Pd(II) omfatter palladium(II) acetat, palladium(II) propionat, palladium(II) butanoat, palladium(II) 2-metylpropanoat, palladium(II) 3-metylbutanoat, palladium(II) 2-metylbutanoat, palladium(II) 2-etylbutanoat, palladium(II) pivalat, palladium(II) 3,3-dimetylbutanoat, palladium(II) 2,2,3,3-tetrametylbutanoat, palladium(II) trifluoracetat, palladium(II) nitrat, palladium(II) klorid, palladium(II) bromid, palladium(II) jodid, palladium(II) acetylacetonat, palladium(II) perklorat, palladium(II) citrat, palladium(II) oksalat, palladium(II) cykloheksanebutyrat, palladium(II) benzoat, palladium(II) stearat, palladium(II) sulfamat, palladium(II) karbonat, palladium(II) tiocyanat, palladium(II) trifluormetansulfonat, palladium(II) bis(4-dietylaminoditiobenzil)palladium(II), palladium(II) cyanid, palladium(II) fluorid, palladium(II) borid, palladium(II) borat, palladium(II) hypofosfitt, palladium(II) ammoniumsulfat, palladium(II) hydroksid, cyklopentadienyl palladium(II), hydrater derav, blandinger av disse og lignende. Fremfor alt, foretrukne er palladium(II) acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), palladium(II) propionat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), palladium(II) 2-metylpropanoat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), palladium(II) pivalat ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$), palladium(II) klorid (PdCl_2), palladium(I) bromid (Pd_2Br_2) eller palladium(II) hydroksid ($\text{Pd}(\text{OH})_2$); spesielt foretrukne er palladium(II) acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), palladium(II) propionat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), palladium(II) 2-metylpropanoat ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$) eller palladium pivalat ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$).

[0068] Saltet av kobolt(II) omfatter kobolt(II) acetat, kobolt(II) nitrat, kobolt(II) klorid, kobolt(II) bromid, kobolt(II) jodid, kobolt(II) acetylacetonat, kobolt(II) perklorat, kobolt(II) citrat, kobolt(II) oksalat, kobolt(II) fumarat, kobolt(II) glukonat, kobolt(II) benzoat, kobolt(II) laktat, kobolt(II) stearat, kobolt(II) sulfamat, kobolt(II) karbonat, kobolt(II) tiocyanat, kobolt(II) fluorid, kobolt(II) fosfat, kobolt(II) sulfat, kobolt(II) hydroksid, kobolt(II) sulfid, hydrater derav, blandinger av disse og lignende. Fremfor alt, foretrukne er kobolt(II) acetat ($\text{Co}(\text{OAc})_2$),

[0069] Saltet av kobolt(III) omfatter kobolt(III) fluorid, kobolt(III) klorid, kobolt(III) bromid, kobolt(III) jodid, kobolt(III) acetylacetonat, kobolt(III) sulfat, kobolt(III) nitrat, kobolt(III) fosfat, kobolt(III) perklorat, kobolt(III) citrat, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

[0070] Saltet av jern(II) omfatter jern(II) fluorid, jern(II) klorid, jern(II) bromid, jern(II) jodid, jern(II) sulfat, jern(II) nitrat, jern(II) oksalat, jern(II) fumarat, jern(II) acetat, jern(II) laktat, jern(II) glukonat, jern(II) benzoat, jern(II) stearat, jern(II) acetylacetonat, jern(II) sulfid, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

[0071] Saltet av jern(III) omfatter jern(III) fluorid, jern (III) klorid, jern(III) bromid, jern(III) jodid, jern(III) sulfat, jern(III) fosfat, jern(III) perklorat, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

[0072] Saltet av rhodium(I) omfatter rhodium(I) klorid, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

[0073] Saltet av ruthenium(II) omfatter ruthenium(II) klorid, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

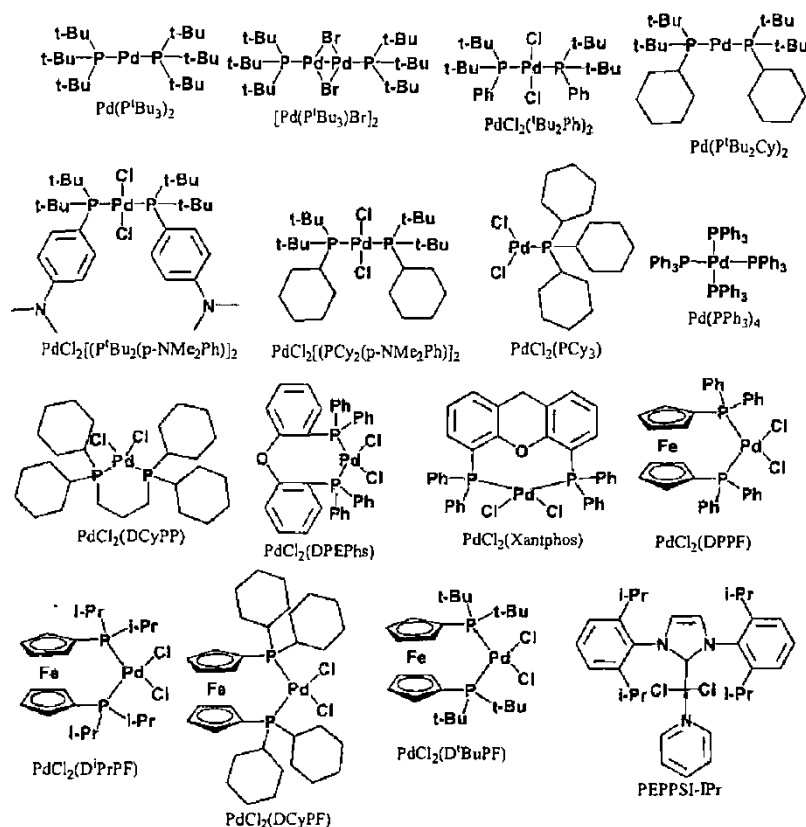
[0074] Saltet av iridium(III) omfatter iridium(III) klorid, iridium(III) bromid, iridium(III) acetat, iridium(III) karbonyl, (acetylacetonato)iridium(III), kalium heksakloriridat(III), kalium pentaklornitrosyliridat(III), iridium(III) 2,4-pentanedionat, (pentametylcyklopentadienyl)iridium(III) diklorid dimer, diklor(pentametylcyklopentadienyl)iridium(III) dimer, (pentametylcyklopentadienyl)iridium hydroklorid dimer, hydrater derav, blandinger av disse og lignende.

[0075] Disse overgangsmetallforbindelser kan anvendes som en blanding.

[0076] Blant disse overgangsmetallforbindelser, er spesielt foretrukne metallarter palladium.

[0077] Som disse overgangsmetallforbindelsene kan det anvendes forbindelser hvor til ligander ble koordinert på forhånd. Som sådanne overgangsmetallforbindelser som har ligandene koordinert, kan nevnes, for eksempel de følgende overgangsmetall forbindelser. Imidlertid, er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til disse.

[formel 11]



[0078] I fremstillingsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan en ligand som kan koordinere med overgangsmetallet være til stede sammen med overgangsmetallforbindelsen. Tilstedeværelsen av en ligand som kan koordinere til overgangsmetallforbindelsen i reaksjonen letter koblingen av fenylingen ofafenyl-derivat og C-H bindingen på det heterocykliske derivatet kan kobles med høy selektivitet, hvilket resulterer i et høyere utbytte av forbindelsen representert ved formelen (3). En slik ligand anvendt i produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en karboksylsyre type, amid type, fosfin type, oksim type, sulfid type, sulfonsyre type, 1,3-diketon type, Schiff's base type, oksazolin type, diamin type, hydrokarbon type, karbon monooksid, en karben type og lignende. Imidlertid, er foreliggende oppfinnelse ikke begrenset til disse. Koordineringsatomet i liganden omfatter et nitrogenatom, fosforatom, oksygenatom, svovelatom og lignende. Som en ligand, er det en monodentat ligand som har et koordinerende atom i én stilling og en polydentat ligand som har koordinerende atomer i to eller flere stillinger. Som for hydrokarbontypen, karbonmonoksid og karben type, er det koordinerende atom er karbonatomet. Disse ligander kan anvendes som salter.

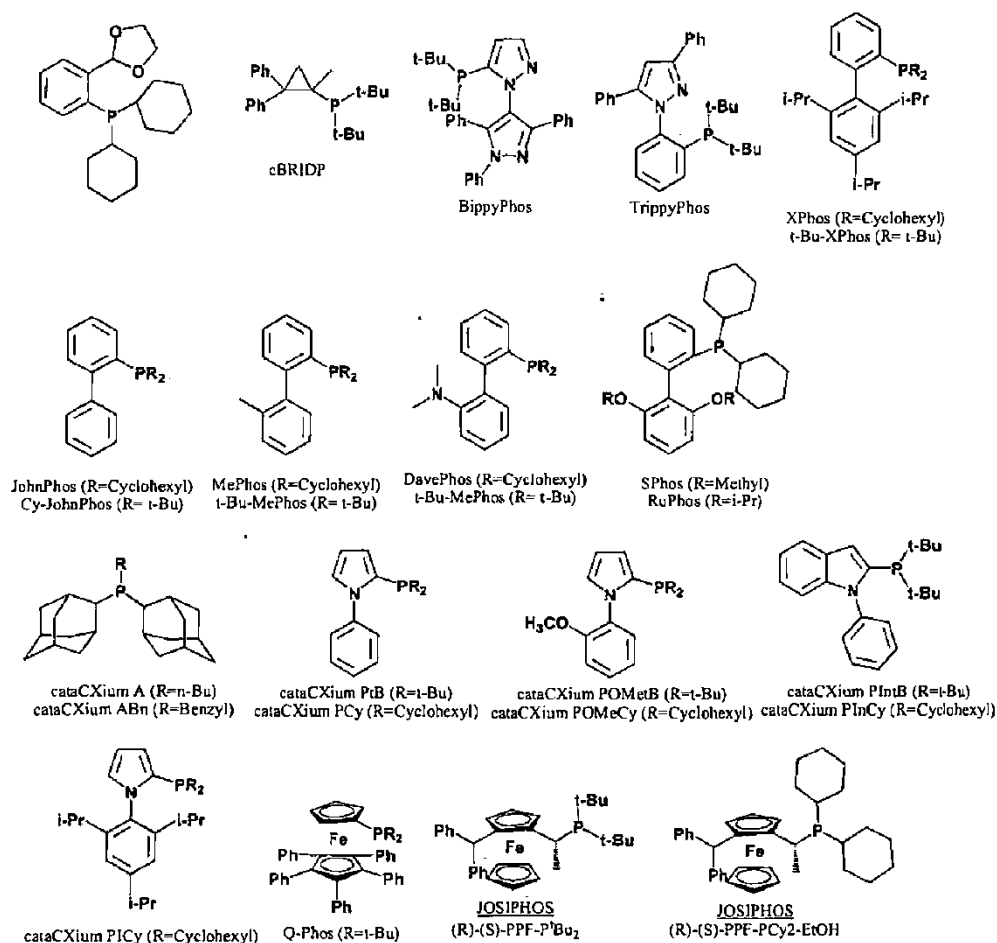
[0079] Monodentatliganden omfatter en fosfin-type ligand representert ved $\text{PR}^5\text{R}^6\text{R}^7$

(hvor R^5 , R^6 og R^7 hver uafhængig repræsenterer en C_1 til C_8 alkylgruppe, C_1 til C_4 alkoksygruppe, C_3 til C_8 cykloalkylgruppe, fenylgruppe, bifenylgruppe, fenoksygruppe og furylgruppe. C_3 til C_8 cykloalkylgruppen kan videre bli substitueret med en C_1 til C_4 alkylgruppe. Fenylgruppen kan videre være substitueret med en metylgruppe, sulfonsyregruppe eller et salt derav. Bifenylgruppen kan videre være substitueret hver uafhængig med en C_1 til C_4 alkylgruppe, C_1 til C_4 alkoksygruppe og dimetylaminogruppe), trietylamin, pyridin og lignende.

[0080] Fosfine-type liganden representert ved $PR^5R^6R^7$ omfatter for eksempel tert-butylidicykloheksylfosfin, isobutylidicykloheksylfosfin, (n-butyl)dicykloheksylfosfin, isopropylidicykloheksylfosfin, (n-propyl)dicykloheksylfosfin, etylidicykloheksylfosfin, metylidicykloheksylfosfin, cyklopropylidicykloheksylfosfin, cyklobutylidicykloheksylfosfin, tert-butylidicyklooktylfosfin, tert-butylidicykloheptylfosfin, tert-butylidicyklopentylfosfin, tert-butylidicyklobutylfosfin, tert-butylidicyklopropylfosfin, trietylfosfin, tri(n-propyl)fosfin, tri(isopropyl)fosfin, tri(tert-butyl)fosfin, tri(n-butyl)fosfin, tri(n-oktyl)fosfin, tri(cyklooktyl)fosfin, tri(cykloheptyl)fosfin, tri(cykloheksyl)fosfin, tri(cyklopentyl)fosfin, tri(cyklobutyl)fosfin, tri(cyklopropyl)fosfin, di(tert-butyl)metylfosfin, di(tert-butyl)etylfosfin, di(tert-butyl)n-propylfosfin, di(tert-butyl)isopropylfosfin, di(tert-butyl)n-butylfosfin, di(tert-butyl)isobutylfosfin, di(tert-butyl)neopentylfosfin, trifenyfosfin, tri(orto-tolyl)fosfin, tri(mesityl)fosfin, tri(fenoksy)fosfin, tri(2-furyl)fosfin, trimetoksyfosfin, trietoksyfosfin, tri(n-propyloksy)fosfin, tri(isopropyloksy)fosfin, tri(n-butylloksy)fosfin, tri(isobutylloksy)fosfin, tri(tert-butylloksy)fosfin, di(tert-butyl)cykloheksylfosfin, di(isobutyl)cykloheksylfosfin; di(n-butyl)cykloheksylfosfin, di(isopropyl)cykloheksylfosfin, di(n-propyl)cykloheksylfosfin, dietylcykloheksylfosfin, dimetylcykloheksylfosfin, di(tert-butyl)cyklopentylfosfin, di(isobutyl)cyklopentylfosfin, di(n-butyl)cyklopentylfosfin, di(isopropyl)cyklopentylfosfin, di(n-propyl)cyklopentylfosfin, dietylcyklopentylfosfin, dimetylcyklopentylfosfin, di(tert-butyl)cyklooktylfosfin, di(tert-butyl)cykloheptylfosfin, di(tert-butyl)cyklopentylfosfin, di(tert-butyl)cyklobutylfosfin, di(tert-butyl)cyklopropylfosfin, dimetylphenylfosfin, dietylphenylfosfin, di(n-propyl)phenylfosfin, di(isopropyl)phenylfosfin, di(n-butyl)phenylfosfin, di(isobutyl)phenylfosfin, di(tert-butyl)phenylfosfin, di(cyklooktyl)phenylfosfin, dicykloheptylphenylfosfin, dicykloheksylphenylfosfin, dicyklopentylphenylfosfin, dicyklobutylphenylfosfin, dicyklopropylphenylfosfin, dicykloheksyl(para-tolyl)fosfin, dicykloheksyl(orto-tolyl)fosfin, dicykloheksyl(para-tolyl)fosfin, dicykloheksyl(2,4,6-trimetylphenyl)fosfin, metyldifenylfosfin, etyldifenylfosfin, (n-propyl)difenylfosfin, isopropyldifenylfosfin, (n-butyl)difenylfosfin, isobutyldifenylfosfin, (tert-butyl)difenylfosfin, cyklooktyldifenylfosfin, cykloheptyldifenylfosfin, cykloheksyldifenylphosphin, cyklopentyldifenylphosphin, cyklobutyldifenylfosfin, cyklopropyldifenylfosfin, bis(para-sulfonatofenyl)phenylfosfin

kalium, cBRIDP, BippyPhos, TrippyPhos, XPhos (2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl), t-Bu-XPhos, JohnPhos, Cy-JohnPhos, MePhos, t-Bu-MePhos, DavePhos, t-Bu-DavePhos, SPhos, RuPhos (2-dicykloheksylfosfino-2',6'-diisopropoksy-1,1'-bifenyl), cataCXium A, cataCXium ABn, cataCXium PtB, cataCXium PCy, cataCXium POMetB, cataCXium POMeCy, cataCXium PIntB, cataCXium PInCy, cataCXium PICy, Q-Phos, JOSIPHOS og lignende; og blandinger av disse.

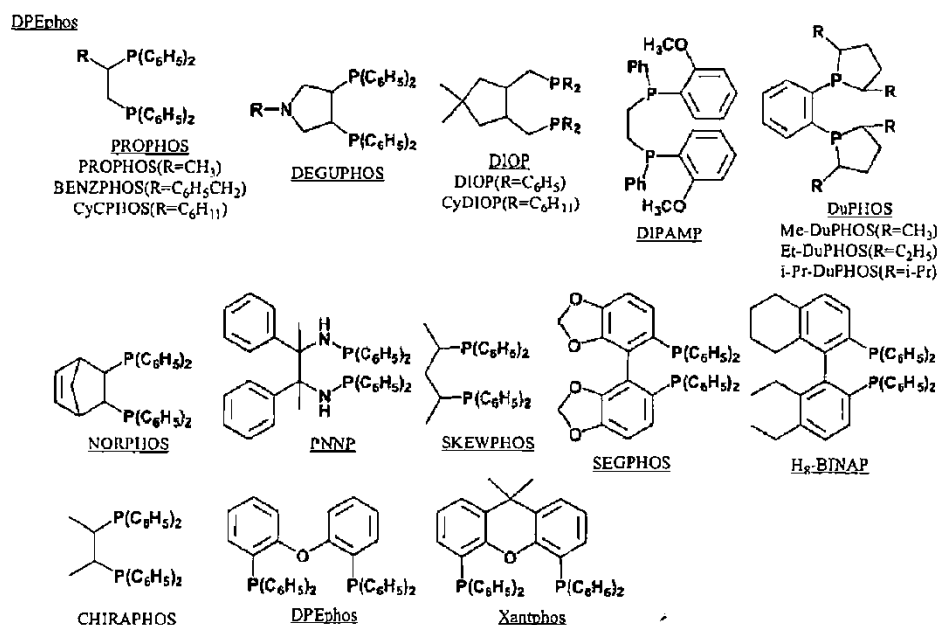
[formel 12]



[0081] Bidendat liganden omfatter 2,2'-bipyridyl, 4,4'-(tert-butyl)bipyridyl, fenantrolin, 2,2'-bipyrimidyl, 1,4-diazabicyclo [2,2,2]oktan, 2-(dimetylamino)etanol, tetrametyletylendiamin, N,N-dimetyletylendiamin, N,N'-dimetyletylendiamin, 2-aminometylpyridin, (NE)-N-(pyridin-2-ylmetyliden)anilin, 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen, 1,1'-bis(tert-butyl)ferrocen, difenylfosfinometan, 1,2-bis(difenylfosfino)etan, 1,3-bis(difenylfosfino)propan, 1,5-bis(difenylfosfino)pentan, 1,2-bis(dipentafluorfenylfosfino)etan, 1,2-bis(dicykloheksylfosfino)etan, 1,3-bis(dicykloheksylfosfino)propan, 1,2-bis(di-tert-butylfosfino)etan, 1,3-bis(di-tert-butylfosfino)propan, 1,2-bis(difenylfosfino)benzen, 1,5-cyklooktadien, BINAP, BIPHEMP,

PROPHOS, DIOP, DEGUPHOS, DIPAMP, DuPHOS, NORPHOS, PNNP, SKEWPHOS, BPPFA, SEGPPOS, CHIRAPHOS, DPEphos, Xantphos og lignende; og blandinger av disse.

[formel 13]



[0082] BINAP omfatter derivater derav og spesifikke eksempler omfatter 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2,2'-bis(di-para-tolylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2,2'-bis(di-para-tert-butylfenylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2,2'-bis(di-meta-tolylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2,2'-bis(di-3,5-dimetylphenylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2,2'-bis(di-para-metoksyfenylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2,2'-bis(dicyklopentylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2,2'-bis(dicykloheksylfosfino)-1,1'-binaftyl, 2-di(β -naftyl)fosfino-2'-difenylfosfino-1,1'-binaftyl, 2-difenylfosfino-2'-di(para-trifluormetylphenyl)fosfino-1,1'-binaftyl og lignende.

[0083] BIPHEMP omfatter derivater derav og spesifikke eksempler omfatter 2,2'-dimetyl-6,6'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2'-dimetyl-6,6'-bis(dicykloheksylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2'-dimetyl-4,4'-bis(dimetylamino)-6,6'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2',4,4'-tetrametyl-6,6'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2'-dimetoksy-6,6'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2',3,3'-tetrametoksy-6,6'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2',4,4'-tetrametyl-3,3'-dimetoksy-6,6'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2'-dimetyl-6,6'-bis(di-para-tolylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2'-dimetyl-6,6'-bis(di-para-tert-butylfenylfosfino)-1,1'-bifenyl, 2,2',4,4'-tetrametyl-3,3'-dimetoksy-6,6'-bis(di-para-metoksyfenylfosfino)-1,1'-bifenyl og lignende.

[0084] Liganden anvendt i reaksjonen ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes som et salt. Et slikt salt omfatter for eksempel et saltsyresalt, bromhydrogensyresalt, tetrafluorborsyresalt og lignende.

[0085] Når en palladium- katalysator blir anvendt, en liganden fortrinnsvis en fosfin-type ligand. Fremfor alt, er fosfinet-type liganden representert ved $PR^5R^6R^7$ foretrukket. Spesifikt, foretrukne er tri(tert-butyl)fosfin, tri(cykloheksyl)fosfin, tert-butylidicykloheksylfosfin, di(tert-butyl)cykloheksylfosfin, di(tert-butyl)metylfosfin, 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-diisopropoksy-1,1'-bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl eller salter derav; mer foretrukne er tri(tert-butyl)fosfin, di(tert-butyl)cykloheksylfosfin eller et salt derav; og spesielt foretrukne er di(tert-butyl)cykloheksylfosfin eller et salt derav.

[0086] Når liganden er koordinert på forhånd, kan en foretrukket ligand anvendes ved koordinering av denne til palladium.

[0087] Liganden kan anvendes som en blanding. Videre, kan liganden anvendes ved koordinering samme til en overgangsmetallforbindelse på forhånd. I tillegg, liganden anvendt i reaksjonen ifølge foreliggende oppfinnelse kan ikke anvendes avhengig av omstendigheter.

[0088] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, en base kan anvendes sammen med overgangsmetallforbindelsen. Ved anvendelse av basen sammen, kan utbyttet av forbindelsen representert ved formelen (3) forbedres. En slik base anvendt i produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse er ikke spesielt begrenset, men foretrukne ovenfor alle er litium hydrid, natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, kaliumfluorid, cesium fluorid, trikaliumfosfat, natriumacetat, kaliumacetat og lignende; et C_1 til C_6 alkoksid metallsalt (litiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt og magnesiumsalt); C_1 til C_6 alkyl anion metallsalt (litiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt og magnesiumsalt); tetra(C_1 til C_4 alkyl)ammoniumsalt (fluorid salt, klorid salt og bromid salt), diisopropyletylamin, tributylamin, N-metylmorfolin, diazabicykloundecen, diazabicyklooktan, imidazol; eller lignende.

[0089] I " C_1 til C_6 alkoksid metallsaltet (litiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt og magnesiumsalt)" anvendt som en base i produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, " C_1 til C_6 alkoksid" omfatter metoksid, etoksid, n-propoksid, isopropoksid,

n-butoksid, isobutoksid, tert-butoksid, n-pentoksid, isopentoksid, neopentoksid, 1-metylpropoksid, n-heksoksid, isoheksoksid, 1,1-dimetylbutoksid, 2,2-dimetylbutoksid, 3,3-dimetylbutoksid og lignende. Videre, kan det anvendes blandinger av disse.

[0090] I "C₁ til C₆ alkyl anion metallsalt (litiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt og magnesiumsalt)" anvendt som en base i reaksjonen ifølge foreliggende oppfinnelse, "C₁ til C₆ alkyl anion" omfatter et metyl anion, etyl anion, n-propyl anion, isopropyl anion, n-butyl anion, isobutyl anion, tert-butyl anion, n-pentyl anion, isopentyl anion, neopentyl anion, 1-metylpropyl anion, n-heksyl anion, isoheksyl anion, 1,1-dimetylbutyl anion, 2,2-dimetylbutyl anion, 3,3-dimetylbutyl anion og lignende. Videre, der kan anvendes blandinger av disse.

[0091] Når en palladium- katalysator blir anvendt, er basen fortrinnsvis kaliumkarbonat; kaliumbikarbonat, cesiumkarbonat eller tetra(n-butyl)ammonium fluorid; spesielt fortrinnsvis kaliumkarbonat eller cesiumkarbonat.

[0092] Når en kobber katalysator blir anvendt, er foretrukket base kaliumfosfat. Når en kobolt katalysator blir anvendt, er foretrukket base cesium fluorid.

[0093] Avhengig av omstendigheter, kan basen anvendt i foreliggende reaksjon ikke anvendes.

[0094] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan et reduksjonsmiddel som reduserer overgangsmetallet anvendes sammen med overgangsmetallforbindelsen. For eksempel kan nevnes sink og lignende.

[0095] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, der kan tilsettes et sølv salt. Ved tilsetning av sølvsaltet det kan videre forbedre utbyttet av forbindelsen representert ved formelen (3). Slikt et sølv salt omfatter for eksempel sølv karbonat og lignende.

[0096] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, der kan tilsettes en C₁ til C₁₂ karboksylsyre eller salt derav. Tilsetning av C₁ til C₁₂ karboksylsyre eller salt derav kan videre forbedre utbyttet av forbindelsen representert ved formelen (3) og/eller raten av reaksjonen. Disse C₁ til C₁₂ karboksylsyrer og salter derav kan anvendes som en blanding. C₁ til C₁₂ karboksylsyre har 1 til 12 karbonatomer omfattende karbonatomet av karboksylgruppen og kan inneholde et halogenatom, oksogruppe og eter binding. Eksempelene omfatter maursyre, eddiksyre, propionsyre, smørsyre, 2-metylpropansyre,

pentansyre, 3-metylbutansyre, 2-metylbutansyre, pivalic acid, 3,3-dimetylbutansyre, 2-metylpentansyre, 2-metylheksansyre, 2-metylheptansyre, pentanekarboksylsyre, heksansyre, 4-metylpentansyre, 3,3-dimetylbutansyre, 2-etylbutansyre, 2-metylpentansyre, 3-metylpentansyre, 2,2-dimetylbutansyre, 2,3-dimetylbutansyre, heptansyre, 2-metylheksansyre, 3-metylheksansyre, 4-metylheksansyre, 5-metylheksansyre, 2,2-dimetylpentansyre, 2,3,3-trimetylbutansyre, oktansyre, 2-propylpentansyre, 2-etylheksansyre, 2-metylheptansyre, 3-metylheptansyre, 4-metylheptansyre, 6-metylheptansyre, 2,2-dimetylheptansyre, 3-metylheptansyre, 2,2-dietylbutansyre, 2,2,4-trimetylpentansyre, 2-metyloktansyre, 2-metylundecansyre, 2-metylnonansyre, α -metylcinnamyl syre, cyklopropyleddiksyre, 3-cyklopropylpropionsyre, cyklobutyleddiksyre, cyklopentyleddiksyre, cykloheksyleddiksyre, cyklopentylpropionsyre, (2-metylcyklopentyl)eddiksyre, cyklopentanekarboksylsyre, 3-oksocyklopentanekarboksylsyre, cyklopropankarboksylsyre, cyklobutankarboksylsyre, cykloheksanekarboksylsyre, cykloheptanekarboksylsyre, 1-metylcyklopropankarboksylsyre, 2-metylcyklopropankarboksylsyre, 2,2-dimetylcyklopropankarboksylsyre, 2,2,3,3-tetrametylcyklopropankarboksylsyre, 2-oktylcyklopropankarboksylsyre, 1-(4-metylfenyl)-1-cyklopropankarboksylsyre, 2-paratolylcyklopropankarboksylsyre, 1-(2-fluorfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 1-(3-fluorfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 1-(4-fluorfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 1-(4-klorfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 1-(3-klorfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 2-(4-klorfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 1-(2,4-dichlorofenyl)cyklopropankarboksylsyre, 1-(3,4-diklorfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 2-fluor-2-fenylcyklopropankarboksylsyre, 1-(4-metoksyfenyl)cyklopropankarboksylsyre, 2-(4-(tert-butyl)fenyl)cyklopropankarboksylsyre, 2,2-difluorcyklopropankarboksylsyre, 2,2-diklorcyklopropankarboksylsyre, 2-klor-2-fluorcyklopropankarboksylsyre, 1-trifluormetylcyklopropankarboksylsyre, 2,2-diklor-1-metylcyklopropankarboksylsyre, cyklopropan-1,1-dikarboksylsyre, 2,2'-oksydieddiksyre, 1,2-dimetylcyklopropan-dikarboksylsyre, 4-metylcyklobutankarboksylsyre, 4-etylcyklopropankarboksylsyre, 3-metoksy-cyklobutankarboksylsyre, 3-klorcyklobutankarboksylsyre, 4-klorbutankarboksylsyre, 3-okso-cyklobutankarboksylsyre, 3,3-dimetylcyklobutankarboksylsyre, 1-metylcyklopentanekarboksylsyre, 3-cyklopentenekarboksylsyre, 1-metylcyklopentanekarboksylsyre, 1-metylcykloheksanekarboksylsyre, 4-metylcykloheksanekarboksylsyre, 2-metylcykloheksanekarboksylsyre, 3-metylcykloheksanekarboksylsyre, cyklooktanekarboksylsyre, spiro[2,2]pentan-1-karboksylsyre, spiro[2,3]heksan-1-karboksylsyre, bicyklo[4,1,0]heptan-7-karboksylsyre, tricyklo[3,2,1,0*2, 4*]oktan-3-karboksylsyre, bicyklo[6,1,0]nonan-9-karboksylsyre, bicyklo[2,2,1]heptan-1-karboksylsyre, bicyklo[2,2,1]heptan-2-karboksylsyre, 7,7-dimetyltricyklo

[2,2,1,0(2,6)]heptan-1-karboksylysyre, 5-norbornen-2-karboksylysyre, norbornan-2-karboksylysyre, 1-adamantanekarboksylysyre, 3-metyladamantan-1-karboksylysyre, 3-fluoradamantan-1-karboksylysyre, 3,5-dimetyladamantan-1-karboksylysyre, 3-etyladamantan-1-karboksylysyre, 3-kloradamantan-1-karboksylysyre, 3,5,7-trimetyladamantan-1-karboksylysyre, 3-bromadamantan-1-karboksylysyre, 5-brom-3-metyladamantan-1-karboksylysyre, 5-brom-3-etyladamantan-1-karboksylysyre, tetrahydrofuran-2-karboksylysyre, tetrahydrofuran-3-karboksylysyre, tetrahydropyran-4-karboksylysyre, tetrahydropyran-3-karboksylysyre, metoksyeddiksyre, trikloreddiksyre, dikloreddiksyre, kloreddiksyre, fluoreddiksyre, 2-fluor-2-metylpropansyre, difluoreddiksyre, 2-klorpropansyre, 3-fluorpropionsyre, 2-fluorpropionsyre, 2-klorpropionsyre, 3-klorpropionsyre, 2-klorbutansyre, 3-klorbutansyre, 4-klorbutansyre, 2-klor-2-metylpropansyre, 3-klor-2,2-dimetylpropansyre, 5-klorpentansyre, 2-klor-3-metylbutansyre, dikloreddiksyre, 1-fluor-1-kloreddiksyre, 2,2-difluorpropionsyre, 2,2-difluorbutansyre, 2,2-diklorpropionsyre, 2,3-diklorpropionsyre, klordifluoreddiksyre, trifluoreddiksyre, 3,3,3-trifluorpropionsyre, 2-metyl-4,4,4-trifluorbutansyre, 4,4,4-trifluorbutansyre, 2,2,3,3-tetrafluorpropionsyre, 2,3,3,3-tetrafluorpropionsyre og lignende. Imidlertid, er foretrukket oppfinnelse ikke begrenset til disse.

[0097] Når det gjelder C₁ til C₁₂ karboksylysyre, foretrukket er en karboksylysyre hvor karbonatomet i α-stillingen til karboksylgruppen ikke er et karbonatom på en aromatisk ring, mer foretrukket er en karboksylysyre som kan inneholde et halogenatom eller en eterbinding. Eksempler omfatter eddiksyre, propionsyre, 2-metylpropansyre, 2-etylbutansyre, pivalic syre, cyklopropansyre, 2,2,3,3-tetrametylcyklopropansyre, cyklopentansyre, 1-adamantanekarboksylysyre, 2-klor-2-metylpropansyre, tetrahydrofuran-2-karboksylysyre, 2,2'-oksydieddiksyre, cyklopropan-1,1-dikarboksylysyre og lignende.

[0098] Fremfor alt, foretrukket er en karboksylysyre som har én karboksylgruppe. Eksempler omfatter eddiksyre, propionsyre, 2-metylpropansyre, 2-etylbutansyre, pivalic syre, cyklopropansyre, 2,2,3,3-tetrametylcyklopropansyre, cyklopentansyre, 1-adamantanekarboksylysyre, 2-klor-2-metylpropansyre, tetrahydrofuran-2-karboksylysyre og lignende.

[0099] Videre, mer foretrukket er en karboksylysyre hvor antallet hydrogenatomer bundet til karbonatomet i α-stillingen til karboksylgruppen er 0 eller 1. Eksempler omfatter 2-metylpropansyre, 2-etylbutansyre, pivalin syre, cyklopropansyre, 2,2,3,3-tetrametylcyklopropansyre, cyklopentansyre, 1-adamantanekarboksylysyre, 2-klor-2-metylpropansyre, tetrahydrofuran-2-karboksylysyre og lignende.

[0100] Spesielt, mer foretrukket er en karboksylsyre bestående av bare karbonatomer og hydrogenatomer bortsett fra karboksylgruppen. Eksempler omfatter 2-metylpropansyre, 2-etylbutansyre, pivalinsyre, cyklopropansyre, 2,2,3,3-tetrametylcyklopropansyre, cyklopentansyre, 1-adamantanekarboksylsyre og lignende.

[0101] Mer spesielt, foretrukket er en karboksylsyre som har 1 til 8 karbonatomer, mer foretrukket en karboksylsyre som har 1 til 6 karbonatomer. Eksempler omfatter 2-metylpropansyre, 2-etylbutansyre, pivalic syre, cyklopropansyre, cyklopentansyre og lignende. Enda mer spesielt, foretrukket er 2-metylpropansyre eller pivalinsyre.

[0102] C₁ til C₁₂ karboksylsyren anvendt i reaksjonen ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes som et salt. Et slikt salt omfatter for eksempel alkalimetallsalter så som et natriumsalt, kaliumsalt, litiumsalt og lignende; jordalkalimetallsalter så som et kalsiumsalt, magnesiumsalt og lignende; metallsalter så som en aluminiumsalt, jernsalt og lignende; uorganiske salter så som et ammonium-salt og lignende; organiske salter så som aminsalter omfattende et t-oktylaminsalt, dibenzylaminsalt, morfolin salt, glucosaminsalt, fenylglycyl alkylester salt, etylendiaminsalt, N-metylglucaminsalt, guanidin salt, dietylaminsalt, trietylaminsalt, dicykloheksylaminsalt, N,N'-dibenzyletylendiaminsalt, klorprokain salt, prokain salt, dietanolaminsalt, N-benzylfenylaminsalt, piperazin salt, tetrametylammoniumsalt, tris(hydroksymetyl)aminometan salt og lignende.

[0103] C₁ til C₁₂ karboksylsyre og salt derav anvendt i reaksjonen ifølge foreliggende oppfinnelse kan vanligvis anvendes som et additiv. Imidlertid, hvis de er kommersielt tilgjengelige eller lette å fremstille som karboksylsyresalter av overgangsmetallforbindelser (for eksempel palladium(II) propionat), kan overgangsmetallkarboksylater anvendes.

[0104] Produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse kan utføres i et stort område av temperatur. Området er generelt 0°C til 200°C, fortrinnsvis 0°C til 150°C. Videre, blir reaksjonen fortrinnsvis utført under vanlig trykk, men kan også utføres under øket trykk eller redusert trykk. Reaksjonstiden er 0,1 til 72 timer, fortrinnsvis 0,1 til 48 timer. Reaksjonen kan utføres i luft, men det er ønskelig at reaksjonen blir utført under en gassatmosfære som ikke har noen negative effekter på reaksjonen, så som argon gass, nitrogengass og lignende. Videre, i foreliggende reaksjon, kan mikrobølger bestråles.

[0105] Løsningsmidlet anvendt i produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter alifatiske hydrokarboner (heksan, cykloheksan, heptan og lignende), alifatiske halogenerte hydrokarboner (diklormetan, kloroform, karbontetraklorid, dikloretan og lignende), aromatiske hydrokarboner (benzen, toluen, mesitylen, klorbenzen og lignende), etere (dietyleter, dibutyleter, dimetoksyetan (DME), cyklopentyl metyleter (CPME), tert-butyl metyleter, tetrahydrofuran, dioksan og lignende), estere (etylacetat, etyl propionat og lignende), syre amider (dimetylforamid (DMF), dimetylacetamid (DMA), N-metylpyrrolidon (NMP) og lignende), nitriler (acetonitril, propionitril og lignende), dimetylsulfoksid (DMSO), blandete løsningsmidler derav og lignende.

[0106] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan mengden anvendt av forbindelsen med formel (2) være i et område fra 1 mol% til 1000 mol% i forhold til forbindelsen med formel (1). Området er fortrinnsvis 50 mol% til 200 mol%, mer foretrukket 80 mol% til 120 mol%.

[0107] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan mengden anvendt av overgangsmetallforbindelsen og liganden være i et område av 100 mol% eller mindre i forhold til forbindelsen med formel (1) eller forbindelsen med formel (2). Fortrinnsvis, er mengden i et område på 20 mol% eller mindre. Liganden kan ikke anvendes avhengig av omstendigheter.

[0108] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan mengden anvendt av basen være i et område på 1000 mol% eller mindre i forhold til forbindelsen med formel (1) eller forbindelsen med formel (2). Fortrinnsvis, er mengden i et område på 500 mol% eller mindre.

[0109] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan mengden anvendt av løsningsmidlet være 1000 ganger eller mindre av vekten av forbindelsen med formel (1) eller forbindelsen med formel (2). Mengden er fortrinnsvis 100 ganger eller mindre, mer foretrukket 20 ganger eller mindre.

[0110] Tilsetningsrekkefølgen av forbindelsen med formel (1), forbindelse med formel (2), overgangsmetall forbindelse, ligand, base, C₁ til C₁₂ karboksylsyre og løsningsmiddel, som blir anvendt i produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, er optional. Den beste rekkefølgen kan velges avhengig av kombinasjonen av reagensene anvendt.

[0111] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan mengden anvendt

av C₁ til C₁₂ karboksylsyre være 50000 mol% eller mindre i forhold til overgangsmetallforbindelsen anvendt. Mengden er fortrinnsvis 5000 mol% eller mindre, mer foretrukket 1000 mol% eller mindre, spesielt fortrinnsvis 500 mol% eller mindre.

[0112] I produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, er mengden anvendt sølvsalt 500 mol% eller mindre i forhold til forbindelsen med formel (1). Fortrinnsvis, er mengden 200 mol% eller mindre.

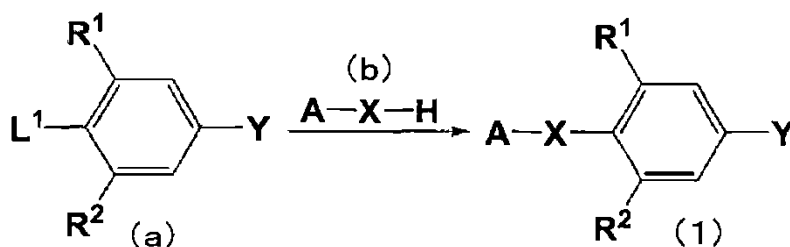
[0113] "Mol%" representerer en konsentrasjon av et visst materiale, oppnådd ved å dele antallet mol av materialet med 100 mol av et relatert materiale.

[0114] Forbindelsen representert ved formelen (1), som blir anvendt i produksjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan produseres ved de følgende metoder.

Syntesemetode (1):

[0115]

[formel 14]



[0116] I reaksjonsligningen er X et oksygenatom; R¹, R², A og Y er som definert i formelen (1); L¹ representerer en utgående gruppe og omfatter et halogenatom, metansulfonyloksygruppe, trifluormetansulfonyloksygruppe, para-toluensulfonyloksygruppe og lignende.

[0117] Spesifikt, kan forbindelsen representert ved formelen (1) produseres ved omsetning av forbindelsen (a) med forbindelsen (b) i nærvær av en egnet base i et egnet løsningsmiddel under en egnet temperaturostilstand.

[0118] Løsningsmidlet anvendt er ikke spesielt begrenset og omfatter for eksempel alifatiske hydrokarboner (heksan, cykloheksan, heptan og lignende), alifatisk halogenerte

hydrokarboner (diklormetan, kloroform, karbontetraklorid, dikloreten og lignende), aromatiske hydrokarboner (benzen, toluen, xylen, klorbenzen, mesitylen og lignende), etere (dietyleter, dibutyleter, dimetoksyetan (DME), cyklopentyl metyleter (CPME), tetrahydrofuran, dioksan og lignende), estere (etylacetat, etyl propionat og lignende), syre amider (dimetylformid (DMF), dimetylacetamid (DMA), N-metylpyrrolidon (NMP) og lignende), nitriler (acetonitril, propionitril og lignende), dimetylsulfoksid (DMSO), vann, blandete løsningsmidler derav og lignende.

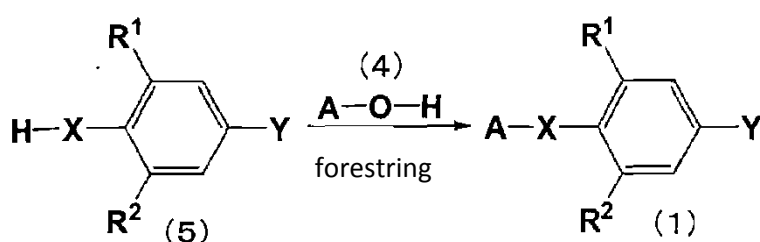
[0119] Basen anvendt omfatter for eksempel litium hydrid, natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, kaliumfluorid, cesium fluorid, trikaliumfosfat, natriumacetat, kaliumacetat og lignende; en C₁ til C₆ alkoksid metallsalt (litiumsalt, natriumsalt og kaliumsalt); C₁ til C₆ alkyl anion metallsalt (litiumsalt, natriumsalt og kaliumsalt); diisopropyletylamin, tributylamin, N-metylmorfolin, diazabicykloundecen, diazabicyklooktan, imidazol; og lignende.

[0120] For eksempel kan syntesen utføres med henvisning til Referanse Eksempel ifølge foreliggende oppfinnelse eller "Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004:14, pp. 2547-2550," etc.

Syntesemetode (2):

[0121]

[formel 15]



[0122] I reaksjonsligningen er X et oksygenatom; R¹, R², A og Y er som definert i formelen (1). Denne reaksjonen kan utføres ved anvendelse av Mitsunobureaksjon. For eksempel i nærvær av dietyl-azodikarboksylat (DEAD), diisopropyl-azodikarboksylat (DIAD), 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (ADDP), 1,1'-azobis(N,N-dimetylformamid) (TMAD) eller lignende og i nærvær av trifenylfosfin, tributylfosfin eller lignende, reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, dietyleter, 1,2-

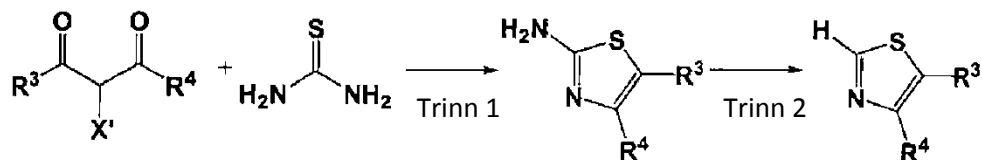
dimetoksyetan, diklormetan, toluen eller lignende ved et temperaturområde på fra 0°C til 150°C.

[0123] Forbindelsen representert ved formelen (1) kan produseres av en reaksjon ved anvendelse av Mitsunobureaksjon og dens relaterte reaksjoner beskrevet i Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967:40, p. 2380; Synthesis, 1981, p. 1; og Org. React., 1992:42, p. 335.

[0124] Dessuten det ovenfor, kan forbindelsen representert ved formelen (1) også syntetiseres ved anvendelse av en eksisterende generell eter syntesemetode. For eksempel kan syntesen utføres med henvisning til generelle lærebøker angående syntetisk organisk kjemi så som Jikken Kagaku Koza 4th ed., nr. 20, "Organic Synthesis II Alcohol/Amine," Ed. Chemical Society av Japan (Maruzen Co., Ltd.), pp. 187-205 og lignende.

[0125] Blant forbindelsene representert ved formelen (2), er de som har en tiazol-ring som B kommersielt tilgjengelige i noen tilfeller, men de kan syntetiseres ved referanse, for eksempel til følgende skjema:

[formel 16]



[0126] 2-aminotiazolderivatet i henhold til tiazolen cycliseringsreaksjonen i Trinn 1 kan syntetiseres ved henvisning til Pharmaceutical Chemistry Journal, 2007:41, pp. 105-108; Pharmaceutical Chemistry Journal, 2001:35, pp. 96-98; WO 2005/075435; WO 2005/026137; og lignende. Reaksjonen i Trinn 2 kan utføres ved referanse til Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985:22, pp. 1621-1630; Journal of chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1982:1, pp. 159-164; og Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008:18, pp. 6231-6235. I tillegg, kan tiazolenderivatet representert ved formelen (2) syntetiseres med henvisning til, for eksempel WO 2002/051849 og WO 2001/062250.

[0127] Blant forbindelsene representert ved formelen (2), forskjellige forbindelser som har en pyridinring som B er kommersielt tilgjengelig. Så vel som kunne kjøpes, er syntese-metoder for disse forbindelser bredt angitt og, således, kan de syntetiseres ved anvendelse av de teknikker.

[0128] Blant forbindelsene representert ved formelen (2), er de som har en isoksazol-ring eller isotiazol-ring [i formelen (2), W er et oksygenatom eller svovelatom] kommersielt tilgjengelig i noen tilfeller. Imidlertid, kan de syntetiseres ved å referer, for eksempel til metodene beskrevet i Tetrahedron Letters, 1968, pp. 5209-5213; Synthesis, 1970, pp. 344-350; Angewandte Chemie, 1967:79, pp. 471-472; og Chemische Berichte, 1973:106, pp. 3291-3311.

[Eksempler]

[0129] I de følgende, vil foreliggende oppfinnelse bli beskrevet spesifikt med referanse til Eksempelene, etc. Imidlertid, skal det forstås at omfanget av foreliggende oppfinnelse ikke er begrenset på noen som helst måte av disse Eksempler.

[0130] I foreliggende Eksempler, ble analysen og rensning utført ved anvendelse av de følgende instrumenter og lignende:

TLC: E. Merck silikagel 60 F₂₅₄ (0,25 mm)

Flash kolonnekromatografi: Biotage Flash, Si40

Preparativ tynnskikt-kromatografi (PTLC): Merck silikagel 60 F₂₅₄ (1 mm)

Væskekromatografi/Massespektrometri (LC/MS):

Analytisk System: SHIMAZU LCMS-2010A

Programvare: LCMS Løsning

Forsøksbetingelser:

Kolonne: Phenomenex Gemini 3 µm 4,6 mm × 30 mm

Strømningshastighet: 1,2 ml/min

Måletemperatur: 40°C

A-Løsningsmiddel: 5% MeCN/95% H₂O + 0,05% TFA

B-Løsningsmiddel: 95% MeCN/5% H₂O + 0,05% TFA

MS-modus: ESI+

ESI Spenning: 4,5 KV

Kilde Temp: 130°C

Oppl. Temp: 320°C

[Tabell 8]

	Tid [min]	A [%]	B [%]	Strøm [ml/min]
1	0,01	95	5	1,2
2	0,3	60	40	1,2
3	2,3	0	100	1,2
4	3,8	0	100	1,2
5	4,0	95	5	1,2
6	4,5	95	5	0

[0131] A dobbelt kolonnesystem ble anvendt.

[0132] Kjernemagnetisk resonans (NMR): JEOL JNM-AL400 (¹H 400 MHz)

[0133] ¹H-NMR skift verdier er vist i ppm med skift verdi av tetramethysilan (δ 0,0 ppm) som standard. Data er vist med de følgende forkortelser:

s = singlett, d = dublett, dd = dublett av dubletter, t = triplett, q = kvartett, m = multippelt, br = bredt signal.

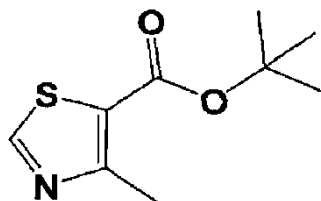
[0134] I tillegg, i ¹H-NMR spektra i Referanse Eksempler og Eksempler, kan det hende at proton signalet av en karboksylsyre ikke kan bli bekreftet i noen tilfeller, avhengig av målebetingelser så som løsningsmidlet og lignende.

[Referanse Eksempel 1]

Syntese av tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat

[0135]

[formel 17]



[0136] En blanding av 4-metyl-5-tiazolekarboksylsyre (1,36 g, 9,48 mmol) og tionylklorid (28,7 ml) ble omrørt ved 80°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk ved å fjerne tionylklorid og det oppnådde råproduktet ble tørket under redusert trykk. Til en løsning av dette råmaterialet i diklormetan (5,68 ml), ble det tilsatt tert-butanol (2,84 ml) og pyridin (16,9 ml) og blandingen ble omrørt ved 60°C natten over. Etter reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Til det rå materialet oppnådd ble det tilsatt en mettet vandig natriumkarbonat-løsning og etylacetat. Etter separering av etylacetat, ble ekstraksjonen utført ved tilsetning av etylacetat igjen til den mettede vandige natriumbikarbonat-løsningen. De samlede organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter fjerning av magnesiumsulfat ved filtrering, ble løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensed ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 85/15) for å oppnå tittelforbindelsen (964 mg). Utbytte, 51%.

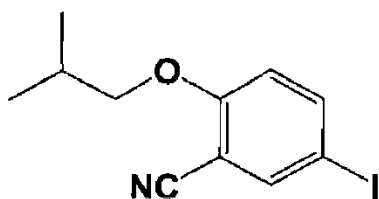
[0137] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

[Referanse Eksempel 2]

Syntese av 5-jod-2-isobutoksybenzonitril

[0138]

[formel 18]



[0139] En løsning av 2-metyl-1-propanol (0,56 ml, 6,06 mmol) i N,N-dimetylformamid (10 ml) ble avkjølt til 0°C og til dette ble det tilsatt natriumhydrid (242 mg, en 60% suspensjon i mineralolje, 6,06 mmol) i små porsjoner. Den uklare reaksjonsblanding ble omrørt ved 0°C i 5 minutter og temperaturen ble hevet til 23°C. Deretter, ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 10 minutter og avkjølt igjen til 0°C. Til det ble reaksjonsblandingen tilsatt 2-fluor-5-jodbenzonitril (1,0 g, 4,04 mmol) og, etter å bli oppvarmet til romtemperatur, ble reaksjonsblandingen omrørt i 1,5 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble vann (20 ml) satt til reaksjonsblandingen, som ble ekstrahert med etylacetat (3 × 30 ml). De organiske fasene ble samlet, vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (3 × 30 ml) og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter fjerning av magnesiumsulfat ved filtrering, ble løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensert ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 98/2) for å oppnå tittelforbindelsen (950 mg). Utbytte, 78%.

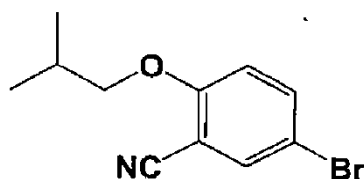
[0140] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H). 7,76 (dd, $J = 8,8\text{Hz}$, 2,2Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 3,80 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 6H).

[Referanse Eksempel 3]

Syntese av 5-brom-2-isobutoksybenzonitril

[0141]

[formel 19]



[0142] En suspensjon av natriumhydrid (1,64 g, en 60% suspensjon i mineralolje, 37,5 mmol) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble avkjølt til 0°C og deretter ble 2-metyl-1-propanol (3,47 ml, 37,5 mmol) tilsatt dertil i små porsjoner. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. Blanding ble avkjølt igjen til 0°C, 2-fluor-5-brombenzonitril (5,00 g, 25,0 mmol) ble tilsatt i små porsjoner og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble vann (100 ml) satt til reaksjonsblandingen, som deretter ble ekstrahert

med etylacetat (3 × 100 ml). De organiske fasene ble samlet, vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (2 × 50 ml) og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter fjerning av natriumsulfat ved filtrering, ble løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensset ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 9/1) for å oppnå tittelforbindelsen (6,04 g). Utbytte, 95%.

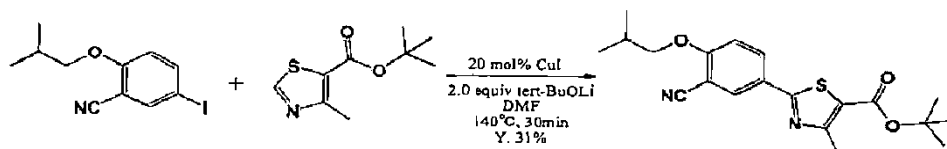
[0143] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,65 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0Hz, 2,4Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,6Hz, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,6Hz, 6H).

[Eksempel]

Syntese av tert-butyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0144]

[formel 20]



[0145] Til et reaksjonskar ble det tilsatt tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (49,8 mg, 0,25 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 1, 5-jod-2-isobutoksybenzonitril (112,9 mg, 0,375 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 2 og vannfri N,N-dimetylformamid (1,25 ml). Etter tilsetning av tert-butoksy litium (40,0 mg, 0,5 mmol) og kobber(I) jodid (9,5 mg, 0,05 mmol) til blandingen under en nitrogen-atmosfære, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 140°C og omrørt i 30 minutter. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, som deretter ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av magnesiumsulfat ved filtrering, ble det organiske løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensset ved tynn-sjikts silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 4/1) for å oppnå tittelforbindelsen (29,2 mg). Utbytte, 31%.

[0146] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8Hz,

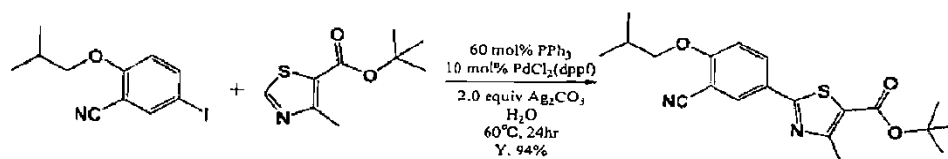
2,4Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,8Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,8Hz, 6H).

[Eksempel 2]

Syntese av tert-butyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0147]

[formel 21]



[0148] Til et reaksjonskar ble det tilsatt tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (49,8 mg, 0,25 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 1, 5-jod-2-isobutoksybenzonitril (112,9 mg, 0,375 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 2 og vann (0,5 ml). Under en nitrogen-atmosfære, ble et kompleks av palladium (II) klorid med bidentat 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen [PdCl₂(dppf)] (20,7 mg, 0,025 mmol), trifenylfosfin (39,3 mg, 0,15 mmol) og sølvkarbonat (138,4 mg, 0,5 mmol) tilsatt og, deretter ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 60°C og omrørt i 24 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. Etylacetat (2,5 ml) ble satt til reaksjonsblandingen og uoppløselig materiale ble separert ved filtrering og filtratet ble vasket med etylacetat. Filtratet ble ekstrahert med etylacetat to ganger. De samlede organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av magnesiumsulfat ved filtrering, ble det organiske løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensed ved tynn-sjikts silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 3/1) for å oppnå tittelforbindelsen (87,6 mg). Utbytte, 94%.

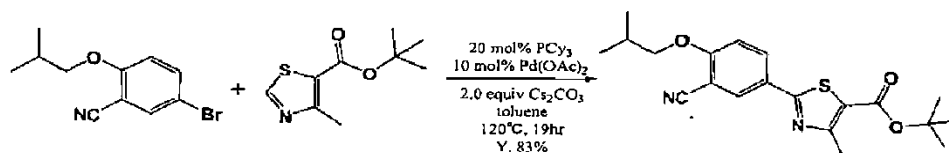
[0149] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,8Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,8Hz, 6H).

[Eksempel 3]

Syntese av tert-butyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0150]

[formel 22]



[0151] Til et test rør-type reaksjonskar (50 ml) ble det tilsatt tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (598 mg, 3,0 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 1, 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (762 mg, 3,0 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (67,4 mg, 0,30 mmol), tri(cykloheksyl)fosfin (168 mg, 0,60 mmol), cesiumkarbonat (1,95 g, 6,0 mmol) og toluen (11 ml). Deretter, ble reaksjonskaret fylt med nitrogen, oppvarmet til 120°C under lufttett forsegling og reaksjonsblandingen ble omrørt i 19 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble etylacetat (30 ml) satt til reaksjonsblandingen og uoppløselig stoff ble fjernet ved filtrering. Til filtratet ble det satt 0,1 mol/L saltsyre (20 ml) og den organiske fasen ble ekstrahert og separert. Videre ble den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (20 ml). De samlede organiske faser ble vasket med vann (30 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (30 ml) og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av natriumsulfat ved filtrering, ble det organiske løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensert ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 7/1) for å oppnå tittelforbindelsen (930 mg). Utbytte, 83%.

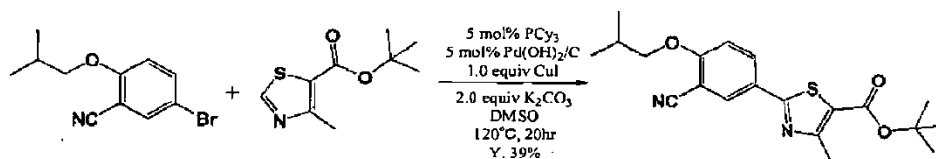
[0152] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 2,44Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,78Hz, 2,20Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,78Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,59Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

[Eksempel 4]

Syntese av tert-butyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0153]

[formel 23]



[0154] Til et test rør-type reaksjonskar ble det tilsatt tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (180 mg, 0,903 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 1, 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (230 mg, 0,903 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumhydroksid (31,7 mg, 0,045 mmol), tri(cykloheksyl)fosfin (12,7 mg, 0,045 mmol), kaliumkarbonat (250 mg, 1,81 mmol), kobber jodid (172 mg, 0,903 mmol) og dimetylsulfoksid (3,0 ml). Deretter, ble reaksjonskaret fylt med nitrogen, oppvarmet til 120°C under lufttett forsegling og reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble etylacetat (10 ml) og vann (10 ml) satt til reaksjonsblandingen og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Løsningen ble filtrert gjennom Celite og Celite laget ble vasket med etylacetat (20 ml) og vann (10 ml). Den organiske fasen ble separert fra filtratet og den vandige fasen ble ekstrahert videre med etylacetat (20 ml). De samlede organiske fasen ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning (10 ml) og tørket over natriumsulfat. Etter fjerning av natriumsulfat ved filtrering, ble det organiske løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensed ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 49/1 til 4/1) for å oppnå et råprodukt av tittelforbindelsen (188 mg). Etter oppløsning av dette igjen i etanol (3 ml) ved oppvarmning (80°C), ble løsningen avkjølt til 10°C og det utfelte faste stoff ble separert ved filtrering og vasket med etanol (2 ml). Det faste stoffet ble tørket ved romtemperatur under redusert trykk for å oppnå tittelforbindelsen (132 mg). Utbytte, 39%.

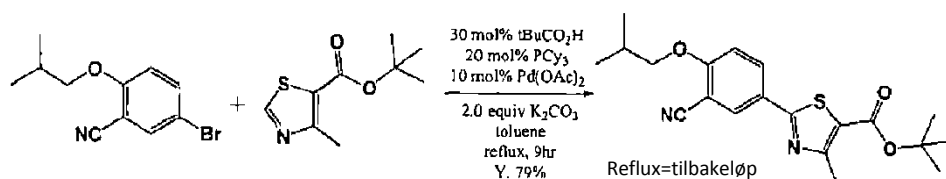
[0155] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, J = 2,20Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,90Hz, 2,32Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,02Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,59Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

[Eksempel 5]

Syntese av tert-butyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0156]

[formel 24]

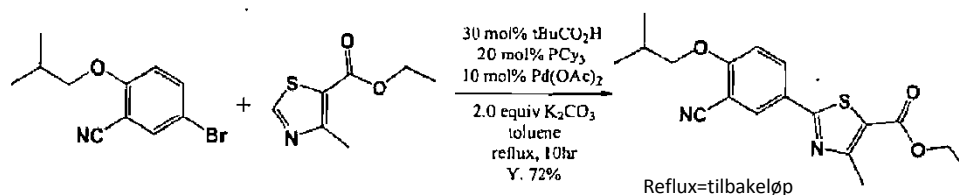


[0157] Til et reaksjonskar ble det tilsatt tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (598 mg, 3,0 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 1, 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (762 mg, 3,0 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (67,4 mg, 0,30 mmol), tri(cykloheksyl)fosfin (168 mg, 0,60 mmol), kaliumkarbonat (829 mg, 6,0 mmol), toluen (10 ml) og pivalic syre (92 mg, 0,90 mmol). Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 minutter under en nitrogen-atmosfære og i ytterligere 9 timer med oppvarming under tilbakekjøp. Etter reaksjonen var fullstendig, ble vann (20 ml) og etylacetat (20 ml) satt til reaksjonsblandingen og den organiske fasen ble ekstrahert og separert. Videre ble den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (20 ml). De samlede organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av magnesiumsulfat ved filtrering, ble det organiske løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble renset ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 100/0 til 0/100) for å oppnå tittelforbindelsen (880 mg). Utbytte, 79%.

[0158] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,16 (d, $J = 2,20\text{Hz}$, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,78\text{Hz}$, $2,20\text{Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J = 8,78\text{Hz}$, 1H), 3,90 (d, $J = 6,34\text{Hz}$, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, $J = 6,59\text{Hz}$, 6H).

[Eksempel 6]**Syntese av etyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat****[0159]**

[formel 25]



[0160] Til et reaksjonskar ble det tilsatt etyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (514 mg, 3,0 mmol), 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (762 mg, 3,0 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (67,4 mg, 0,30 mmol), tri(cykloheksyl)fosfin (168 mg, 0,60 mmol), kaliumkarbonat (829 mg, 6,0 mmol), toluen (10 ml) og pivalinsyre (92 mg, 0,90 mmol). Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 minutter under en nitrogen-atmosfære og i ytterligere 10 timer med oppvarmning under tilbakeløp. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble vann (20 ml) og etylacetat (20 ml) satt til reaksjonsblandingen og den organiske fasen ble ekstrahert og separert. Videre ble den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (20 ml). De samlede organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av magnesiumsulfat ved filtrering, ble løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde råproduktet ble rensset ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 100/0 til 0/100) for å oppnå tittelforbindelsen 734 mg). Utbytte, 71%.

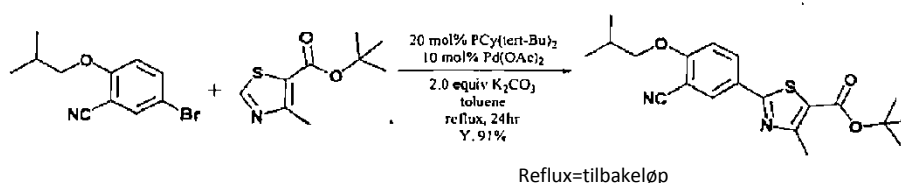
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, $J = 2,44\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,78\text{Hz}$, 2,20Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,78\text{Hz}$, 1H), 4,36 (q, $J = 7,07\text{Hz}$, 2H), 3,90 (d, $J = 6,34\text{Hz}$, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,19\text{Hz}$, 3H), 1,09 (d, $J = 6,83\text{Hz}$, 6H).

[Eksempel 7]

Syntese av tert-butyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0161]

[formel 26]



[0162] Til et reaksjonskar ble det tilsatt tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (598 mg, 3,0 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 1, 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (801 mg, 3,15 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (67,4 mg, 0,30 mmol), di(tert-butyl)cykloheksylfosfin (137 mg, 0,60 mmol), kaliumkarbonat (829 mg, 6,0 mmol) og toluen (10 ml). Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og i ytterligere 24 timer under en nitrogen-atmosfære med oppvarmning under tilbakeløp. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble vann (15 ml) og etylacetat (20 ml) satt til reaksjonsblandingen og den organiske fasen ble ekstrahert og

separert. Videre ble den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (20 ml). De samlede organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av magnesiumsulfat ved filtrering, ble det organiske løsningsmidlet konsentrert under redusert trykk for å oppnå et råprodukt. Etter oppløsning av råproduktet ved tilsetning av toluen (1 ml) og oppvarming til 70°C, ble heptan (9 ml) tilsatt dertil ved 70°C og den resulterende blandingen fikk avkjøles til romtemperatur og ytterligere avkjølt til 0°C. Det utfelte faste stoff ble separert ved filtrering, vasket med heptan (20 ml) for å oppnå tittelforbindelsen (611 mg, 1,64 mmol). Videre ble filtratet konsentrert under redusert trykk og det oppnådde råproduktet ble rensset ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 100/0 til 0/100) for å oppnå tittelforbindelsen (405 mg, 1,09 mmol). Utbytte, 91%.

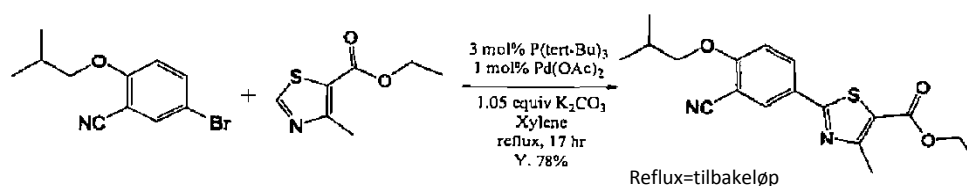
[0163] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,17(d, $J = 2,20\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,90\text{Hz}$, 2,32Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,78\text{Hz}$, 1H), 3,90 (d, $J = 6,34\text{Hz}$, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, $J = 6,83\text{Hz}$, 6H).

[Eksempel 8]

Syntese av etyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0164]

[formel 27]



[0165] Til et reaksjonskar ble det tilsatt etyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (1,71 g, 10,0 mmol), 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (2,54 mg, 10,0 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (22,4 mg, 0,10 mmol), et tetrafluorborsyresalt av tri(tert-butyl)fosfin (87,0 mg, 0,30 mmol), kaliumkarbonat (1,45 g, 10,5 mmol) og xylen (10 ml). Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og i ytterligere 17 timer under en nitrogen-atmosfære, med oppvarming under tilbakeløp. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen filtrert mens varm og filtreringssjiktet ble vasket med toluen og diklormetan. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og det oppnådde råproduktet ble rensset for å oppnå tittelforbindelsen (2,69 g). Utbytte, 78%.

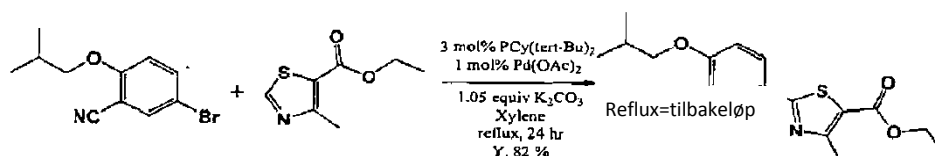
[0166] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, $J = 2,44\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,78\text{Hz}$, $2,20\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J = 8,78\text{Hz}$, 1H), 4,36 (q, $J = 7,07\text{Hz}$, 2H), 3,90 (d, $J = 6,34\text{Hz}$, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,19\text{Hz}$, 3H), 1,09 (d, $J = 6,83\text{Hz}$, 6H).

[Eksempel 9]

Syntese av etyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0167]

[formel 28]



[0168] Til et reaksjonskar ble det tilsatt etyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (1,71 g, 10,0 mmol), 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (2,69 g, 10,5 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (22,4 mg, 0,10 mmol), di(tert-butyl)cykloheksylfosfin (68,5 mg, 0,30 mmol), kaliumkarbonat (1,45 g, 10,5 mmol) og xylen (10 ml). Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og i ytterligere 24 timer under en nitrogen-atmosfære med oppvarming under tilbakesløp. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen filtrert mens varm og filtreringssjiktet ble vasket med toluen og diklormetan. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og det oppnådde råproduktet ble renset for å oppnå tittelforbindelsen (2,83 g). Utbytte, 82%.

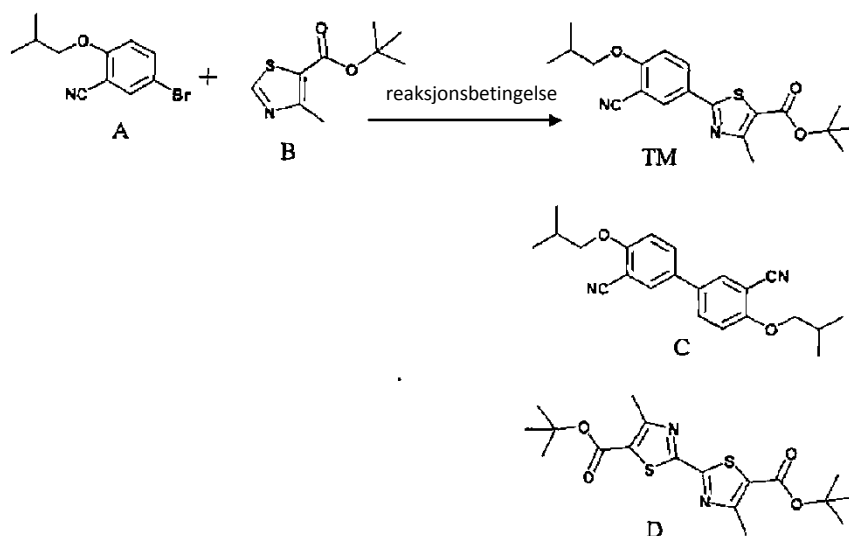
[0169] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, $J = 2,44\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,78\text{Hz}$, $2,24\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J = 8,78\text{Hz}$, 1H), 4,36 (q, $J = 7,07\text{Hz}$, 2H), 3,90 (d, $J = 6,34\text{Hz}$, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,19\text{Hz}$, 3H), 1,09 (d, $J = 6,83\text{Hz}$, 6H).

[Eksempel 10]

Syntese av tert-butyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0170]

[formel 29]



[0171] Til et test rør-type reaksjonskar (10 ml) ble det tilsatt tert-butyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (59,8 mg, 0,3 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 1, 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (76,2 mg, 0,3 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (6,7 mg, 0,030 mmol), en ligand, en base (0,60 mmol) og et løsningsmiddel (1 ml). Deretter, ble reaksjonskaret fylt med nitrogen, oppvarmet til 120°C under lufttett forsegling og reaksjonsblandingen ble omrørt. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble en porsjon av reaksjonsblandingen fortynnet med DMSO og løsningen oppnådd ble målt ved HPLC. Det totale HPLC område% av forbindelsene A til D og TM ble satt til 100% og det beregnede utbytte av målmateriale ble beregnet fra HPLC område% av målmaterialet. Beregning av det beregnede utbytte av målmaterialet fra HPLC område% derav ble utført ved å sette de tilsvarende verdier i den følgende beregningsformelen.

Resultat av TM (%) = total mengde av TM (mol)/[total mengde av B (mol) + total mengde av D(mol) x 2 + total mengde av TM (mol)]/2+{total mengde av A (mol) + total mengde av (C) x 2 + total mengde av TM (mol) }/2] x 100

Total mengde av hver forbindelse (mol) = HPLC områdeverdi (mAU)/HPLC områdeverdi per mol av hver forbindelse (mAU/mol)

Høy Ytelse Væskekromatografi:

[0172]

Analytisk System: G1315A Hewlett Packard Series 1100

Programvare: ChemStation for LC 3D

Forsøksbetingelser:

Kolonne: Imtakt Cadenza CD-C18 4,6 × 100 mm

Strøm: 1,0 ml/min

Bølgelengde: 254 nm

Temperatur: 40°C

A-Løsningsmiddel: 5% MeCN/95% H₂O + 0,05% TFA

B-Løsningsmiddel: 95% MeCN/5% H₂O + 0,05%TFA

Gradient:

0-1 min 10% B-Solv.

1-7 min 10-50% B-Solv.

7-14 min 0-80% B-Solv.

14-16 min 80-100% B-Solv.

16-20 min 100% B-Solv.

20-22 min 100-10% B-Solv.

22-25 min 10% B-Solv.

[0173] Resultatene i foreliggende Eksempel er vist i det følgende.

[Tabell 9]

Forsøksnr.
Reaksjonsbetingelser
Løsningsmiddel
Base

Ligand
Additiv
Temperatur
Reaksjonstid
Beregnet Utbytte

[0174] Forkortelser i tabellen representerer de følgende:

DME: Dimetoksyetan

NMP: N-metylpyrrolidon

EA: Etylacetat

CPME: Cyklopentyletyleter

HF₄: Tetrafluorborsyre

dppp: 1,1'-bis(difenylfosfino)propan

dppe: 1,1'-bis(difenylfosfino)etan

dppb: 1,1'-bis(difenylfosfino)butan

dppf: 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen

PCy₃: Tricykloheksylfosfin

PivOH: Pivalinsyre

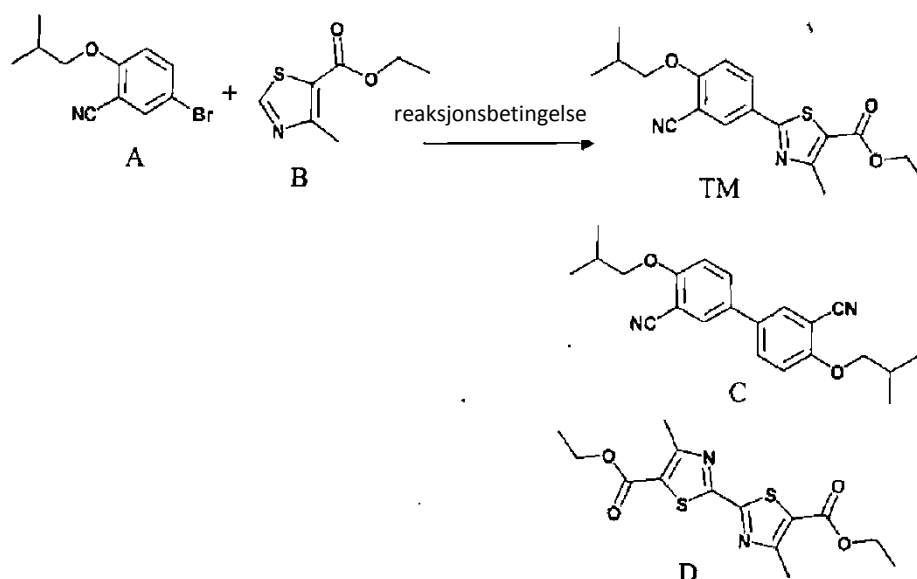
n-Okt.: n-Oktyl

[Eksempel 11]

Syntese av etyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0175]

[formel 30]



[0176] Til et test rør-type reaksjonskar (10 ml) ble det tilsatt etyl 4-metyltbiazol-5-karboksylat (85,5 mg, 0,5 mmol), 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (127,1 mg, 0,5 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, en palladium art, en ligand, en base (1,0 mmol), et additiv (0,15 mmol) og et løsningsmiddel (1,7 ml). Deretter, ble reaksjonskaret fylt med nitrogen, oppvarmet til 120°C under lufttett forsegling og reaksjonsblandingen ble omrørt. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble en porsjon av reaksjonsblandingen fortynnet med DMSO og løsningen oppnådd ble målt ved HPLC. Det totale HPLC område % av forbindelsene A til D og TM ble satt til 100% og det beregnede utbytte av målmaterialet ble beregnet fra HPLC område % av målmaterialet. Resultatene er vist i Tabell 10.

[0177] Høy Ytelse Væskekromatografi:

Analytisk System: G1315A Hewlett Packard Series 1100

Programvare: ChemStation for LC 3D

Forsøksbetingelser:

Kolonne: Phenomenex Luna Fenyl-heksyl 5um 4,6 × 100 mm

Strøm: 1,0 ml/min

Bølgelengde: 240nm

Temperatur: 40°C-A-Løsningsmiddel: 5%MeCN/95%H₂O + 0,05%TFA

B-løsningsmiddel: 95%MeCN/5%H₂O + 0,05%TFA

Gradient:

0-1 min 10% B-Solv.

1-14 min 10-70% B-Solv.

14-24 min 70-80% B-Solv.

24-25 min 80-100% B-Solv.

25-30 min 100% B-Solv.

30-32 min 100-10% B-Solv.

32-35 min 10% B-Solv

[Tabell 10]

Forsøksnr.
Reaksjonsbetingelse
Løsningsmiddel
Base
Ligand
Additiv
Temperatur
Reaksjonstid
Beregnet Utbytte

[0178] Forkortelser i tabellen representerer de følgende:

AcOH: eddiksyre

EtCO₂H: propionsyre

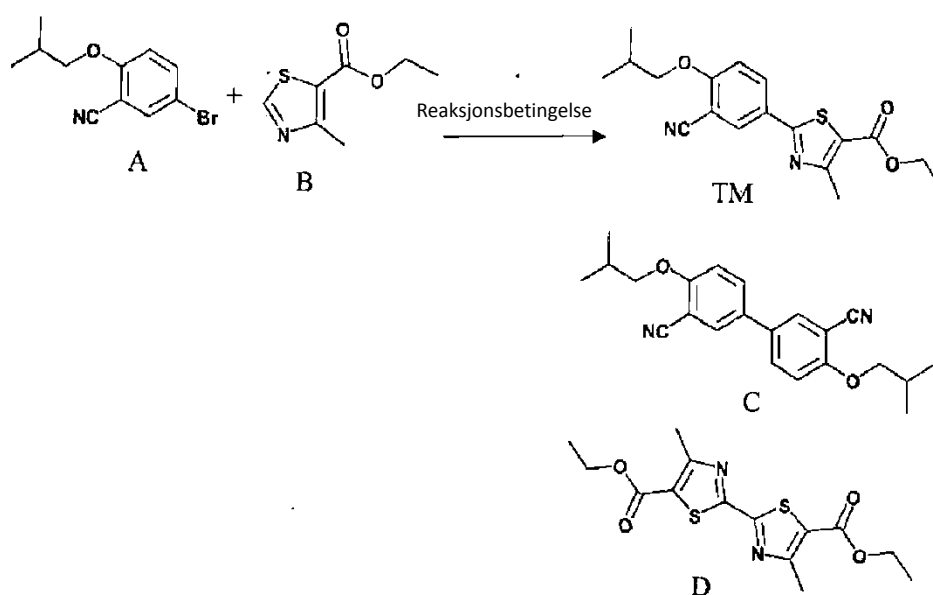
i-PrCO₂H: 2-metylpropansyre

[Eksempel 12]

Syntese av etyl 2-(3-cyano-4-isobutoksyfenyl)-4-metyltiazol-5-karboksylat

[0179]

[formel 31]



[0180] Til et test rør-type reaksjonskar (20 ml) ble det tilsatt etyl 4-metyltiazol-5-karboksylat (381,2 mg, 1,5 mmol), 5-brom-2-isobutoksybenzonitril (256,8 mg, 1,5 mmol) oppnådd i Referanse Eksempel 3, palladiumacetat (6,7 mg, 0,030 mmol), di(tert-butyl)cykloheksylfosfin (13,7 mg, 0,060 mmol), kaliumkarbonat (414,6 mg, 3,0 mmol), en additiv (0,45 mmol) og xylen (5,0 ml). Deretter, ble reaksjonskaret fylt med nitrogen, oppvarmet til 120°C under lufttett forsegling og reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble en porsjon av reaksjonsblandingen fortynnet med DMSO og løsningen oppnådd ble målt ved HPLC. Det totale område % av forbindelsene A til D og TM ble satt som 100% og det beregnede utbyttet av målmaterialet ble beregnet fra HPLC område % av målmaterialet. Resultatene er vist i Tabell 11.

[0181] Høy Ytelse Væskekromatografi:

Analytisk System: G1315A Hewlett Packard Series 1100

Programvare: ChemStation for LC 3D

Forsøksbetingelser:

Kolonne: Phenomenex Luna Fenyl-heksyl 5 μ m 4,6 $\times$ 100 mm

Strøm: 1,0 ml/min

Bølgelengde: 240 nm

Temperatur: 40°C

A-Løsningsmiddel: 5%MeCN/95%H₂O + 0,05%TFA

B-løsningsmiddel: 95%MeCN/5%H₂O + 0,05%TFA

Gradient:

0-1 min 10% B-Solv.

1-14 min 10-70% B-Solv.

14-24 min 70-80% B-Solv.

24-25 min 80-100% B-Solv.

25-30 min 100% B-Solv.

30-32 min 100-10% B-Solv.

32-35 min 10% B-Solv.

[Tabell 11]

Forsøksnr.
Reaksjonsbetingelser
Løsningsmiddel

Base
Ligand
Additiv
Temperatur
Reaksjonstid
Beregnet Utbytte

[0182] Forkortelser i tabellen representerer de følgende:

CyPrCO₂H: syklopropankarboksylsyre

tetraMeCyPrCO₂H: 2,2,3,3-tetrametylcyklopropankarboksylsyre

CyPnCO₂H: syklopentanekarboksylsyre

1-ad-CO₂H: 1-adamantanekarboksylsyre

CyPenteneCO₂H: 3-cyklopentenekarboksylsyre

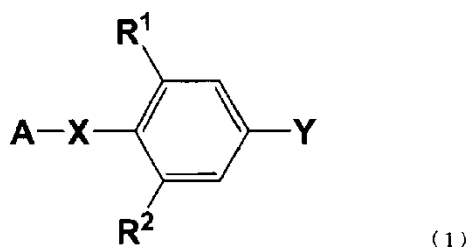
3-THFCO₂H: tetrahydrofuran-3-karboksylsyre

[Industriell Anvendelighet]

[0183] Den nye koblingsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse, hvor et fenyl-derivat representert ved formelen (1) og et heterocyklisk derivat representert ved formelen (2) blir koblet i nærvær av en overgangsmetallforbindelse, hvor overgangsmetallet i overgangsmetallforbindelsen er forskjellig fra nikkel, for å oppnå et fenyl-substituert heterocyklisk derivat representert ved formelen (3), er anvendelige for å produsere en xanthin oksidase inhibitor, som er et terapeutisk middel for hyperuricemi eller et mellomprodukt derav i en fremgangsmåte som involverer et lite antall trinn og, følgelig, i høyt utbytte og med lave kostnader.

Patentkrav

1. En fremgangsmåte omfattende omsetning av en forbindelse representert ved den følgende formel (1):



hvor, i formel (1),

R¹ representerer et hydrogenatom eller halogenatom;

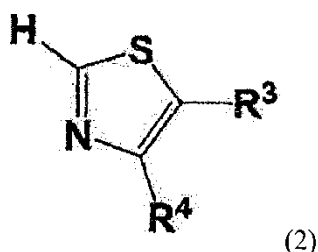
R² representerer et hydrogenatom, cyanogruppe, nitrogruppe, halogenatom, formylgruppe eller halogenmetylgruppe;

A representerer et hydrogenatom, C₁ til C₈ alkylgruppe, C₃ til C₆ cykloalkylgruppe, fenygruppe, fluoratom (bare når X er en binding) eller beskyttelsesgruppe for en hydroksylgruppe (bare når X er et oksygenatom), hvor A kan være substituert med 1 til 3 substituerter, idet slik substituent representerer en gruppe valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, C₁ til C₄ alkylgruppe, C₁ til C₄ alkoksylgruppe, C₁ til C₄ alkyltiogruppe, C₃ til C₆ cykloalkylgruppe, fenygruppe, fenoksygruppe og pyridylgruppe;

X representerer en binding (bare når A er et fenygruppe eller fluoratom) eller oksygenatom; og

Y representerer en utgående gruppe

og en forbindelse representert ved den følgende formel (2):



hvor i formel (2),

H representerer et hydrogenatom;

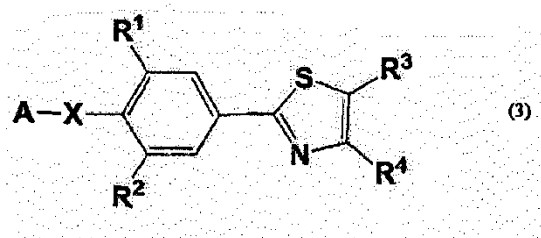
R^3 representerer COOR^{3a} eller COR^{3b} ;

R^{3a} representerer et hydrogenatom, C_1 til C_4 alkylgruppe eller ester-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe;

R^{3b} representerer en amid-type beskyttelsesgruppe for en karboksylgruppe, idet beskyttelsesgruppen danner et amid med en nabo karbonylgruppe;

R^4 representerer et halogenatom eller C_1 til C_4 alkylgruppe;

i nærvær av en overgangsmetallforbindelse, hvor overgangsmetallet i overgangsmetallforbindelsen er forskjellig fra nikkel, for å produsere et fenyl-substituert heterocyklisk derivat representert ved den følgende formel (3):



hvor i formel (3), A, X, R^1 og R^2 er som definert i formelen (1); og R^3 og R^4 er som definert i formel (2).

2. Produksjonsprosessen ifølge krav 1, hvor A er en C_1 til C_5 alkylgruppe.

3. Produksjonsprosessen ifølge krav 1, hvor A er en isobutylgruppe.

4. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor X er et oksygenatom.

5. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor R^1 er et hydrogenatom.

6. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor R^2 er en cyanogruppe.

7. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor Y representerer et halogenatom, $-\text{OCO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$, $-\text{OCO}_2-(\text{fenylgruppe})$, $-\text{OSO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$, $-\text{OSO}_2-(\text{fenylgruppe})$ eller en diazonium gruppe hvor, i Y, C_1 til C_4 alkylgruppen kan være substituert med 1 til 3 halogenatomer og fenylgruppen kan være

substituert med 1 til 3 halogenatomer eller C₁ til C₄ alkylgrupper.

8. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor R⁴ er en metylgruppe.

9. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor overgangsmetallforbindelsen er null-valent palladium eller et salt av mono- eller di-valent palladium.

10. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor overgangsmetallforbindelsen er palladium (II) acetat (Pd(OAc)₂), palladium (II) propionat (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), palladium (II) 2-metylpropanoat (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂), palladium pivalat (Pd(OPiv)₂), palladium (II) klorid (PdCl₂), palladium (I) bromid (Pd₂Br₂) eller palladium (II) hydroksid (Pd(OH)₂).

11. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor overgangsmetallforbindelsen er palladium (II) acetat (Pd(OAc)₂), palladium (II) propionat (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), palladium (II) 2-metylpropanoat (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂) eller palladium pivalat (Pd(OPiv)₂).

12. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor en ligand som er i stand til koordinering til overgangsmetallforbindelsen er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

13. Produksjonsprosessen ifølge krav 12, hvor liganden er en fosfin-type ligand.

14. Produksjonsprosessen ifølge krav 13, hvor fosfin-type liganden er tri(tert-butyl)fosfin, di(tert-butyl)metylfosfin, tert-butyldicykloheksylfosfin, di(tert-butyl)cykloheksylfosfin, tri(cykloheksyl)fosfin, 2-dicykloheksylfosfino-2'6'-diisopropoksy-1,1'-bifenyl, 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl eller et salt derav.

15. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor en base er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

16. Produksjonsprosessen ifølge krav 15, hvor basen er kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, cesiumkarbonat eller tetra-n-butylammonium fluorid.

17. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor et sølvsalt er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

18. Produksjonsprosessen ifølge krav 17, hvor sølvsaltet er sølvkarbonat.

19. Produksjonsprosessen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor en C₁ til C₁₂ karboksylsyre eller salt derav er i tillegg til stede under forløpet av reaksjonen.

20. Produksjonsprosessen ifølge krav 19, hvor karboksylsyren eller salt derav er 2-metylpropansyre, pivalinsyre eller et salt derav.