

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 509**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09736733 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2350079**

54 Título: **Compuestos de tiazolil-pirazolopirimidina como intermedios sintéticos y procedimientos de síntesis relacionados**

30 Prioridad:

**02.10.2008 US 102153 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.03.2013**

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**RIZZO, JOHN, ROBERT;  
BOINI, SATHISH, KUMAR y  
VAID, RADHE, KRISHAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 397 509 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de tiazolil-pirazolopirimidina como intermedios sintéticos y procedimientos de síntesis relacionados

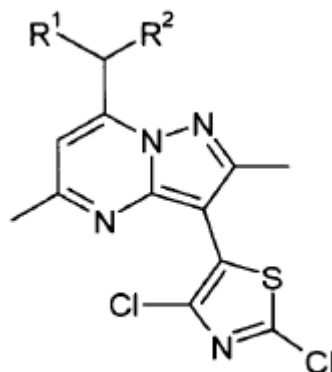
La presente invención se refiere a nuevos compuestos intermedios y procedimientos en la síntesis de compuestos de tiazolil pirazolopirimidina, cuyos compuestos finales son útiles como antagonistas del receptor de FLC-1 para el tratamiento de ciertos trastornos psiquiátricos y neuroendocrinos.

El factor de liberación de corticotropina (FLC) es una hormona peptídica hipotalámica que tiene también una amplia gama de efectos fisiológicos consistentes con un papel neurotransmisor o neuromodulador en el cerebro. El FLC ha sido implicado en una amplia gama de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas, incluyendo el abuso de alcohol y sustancias y los síntomas de abstinencia asociados, así como la depresión y la ansiedad. Particularmente, los antagonistas del receptor de FLC-1 han estado implicados en el tratamiento de la dependencia del alcohol y la depresión.

Se ha encontrado que ciertas tiazolil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas son particularmente útiles como antagonistas de FLC-1, tales como por ejemplo 7-(1-etil-propil)-3-(4-cloro-2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y 7-(1-propil-butil)-3-(4-cloro-2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, tal como se describe en el documento WO 2008/036579. Los avances recientes en las reacciones de arilación catalizada con cobre con diferentes sustratos se han descrito en J. Am. Chem. Soc., vol. 130, pg. 1.128 – 1.129 (2008).

La presente invención proporciona nuevos intermedios sintéticos y procedimientos de síntesis que usan dichos compuestos intermedios para preparar antagonistas del receptor de FLC-1 tiazolil-pirazolo[1,5-a]pirimidina más económicamente y con mayores rendimientos. Ciertas realizaciones de los procedimientos reivindicados en la presente invención evitan también el uso de materiales mutagénicos y catalizadores ambientalmente tóxicos, en comparación con los procedimientos de síntesis conocidos anteriormente, tales como por ejemplo, los descritos en el documento WO 2008/036579.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

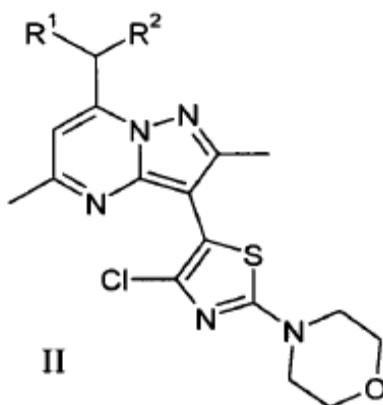
en la que:

$R^1$  y  $R^2$  son, independientemente, etilo o n-propilo, o una sal del mismo.

En una realización preferente, cada uno de entre  $R^1$  y  $R^2$  es etilo. En una segunda realización preferente, cada uno de entre  $R^1$  y  $R^2$  es n-propilo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de la Fórmula II

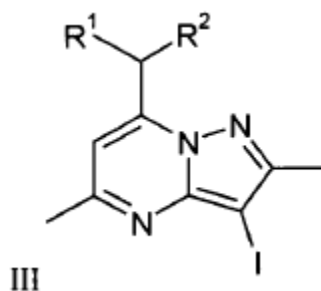
5



10 en la que  $R^1$  y  $R^2$  son, independientemente, etilo o n-propilo,  
que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III,

15



20 o una sal del mismo, con 2,4-di-clorotiazol, o una sal del mismo, en presencia de un catalizador de haluro de cobre,  
un ligando seleccionado de entre 1,10-fenantrolina y biperidina,

y una base seleccionada de entre  $K_3PO_4$  y  $Cs_2CO_3$ , para formar un compuesto de Fórmula I (indicada  
anteriormente); y

25 ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I, con morfolina, o una sal de la misma, en presencia de una base  
inorgánica adecuada.

En una realización preferente de este aspecto de la invención, cada uno de entre  $R^1$  y  $R^2$  es etilo. En una segunda  
realización preferente de este aspecto de la invención, cada uno de entre  $R^1$  y  $R^2$  es n-propilo.

Los catalizadores de haluro de cobre adecuados incluyen CuI, CuBr y CuCl. Es preferente CuCl.

30 El uso de un ligando de cobre facilita la catálisis eficaz por el ión cobre. Tanto 1,10-fenantrolina como biperidina son  
ligandos eficaces en el presente procedimiento. Es preferente 1,10-fenantrolina. Cuando se usa biperidina, se necesitan  
mayores porcentajes molares de biperidina y cobre para rendimientos elevados, tales como por ejemplo de  
aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 1 equivalente de biperidina, y  
de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,1 equivalentes de la fuente de cobre, por ejemplo aproximadamente 1  
equivalente de la fuente de cobre, siendo preferente CuCl.

35 Cuando se usa 1,10-fenantrolina, esta puede ser usada eficazmente en cantidades catalíticas, y con cantidades catalíticas  
de la fuente de cobre, tal como por ejemplo de aproximadamente 5-50 por ciento en moles de cada (0,05-0,50  
equivalentes), siendo CuCl la fuente de cobre preferente. En una realización, la 1,10-fenantrolina y el catalizador de cobre,  
por ejemplo CuCl, se usan en aproximadamente el 5-50 por ciento en moles (0,05-0,50 equivalentes). En otra realización,  
40 la 1,10-fenantrolina y el catalizador de cobre, por ejemplo CuCl, se usan a aproximadamente  $10 \pm 1$  por ciento en moles  
(0,10 equivalentes). En todavía otra realización, la 1,10-fenantrolina y el catalizador de cobre, por ejemplo CuCl, se usan  
en aproximadamente el  $30 \pm 1$  por ciento en moles (0,30 equivalentes).

La reacción de la etapa i) es impulsada por una base y es sensible a la base seleccionada. El reactivo di-clorotiazol es

5 lábil a la base y a la temperatura y es susceptible a la degradación si la base seleccionada es demasiado fuerte y/o la temperatura de reacción es demasiado alta, tal como por ejemplo con t-butoxi litio o i-butoxi potasio y/o a temperaturas superiores a aproximadamente 120°C. De esta manera, las bases adecuadas para la etapa i) son K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, siendo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> preferente. De la misma manera, es preferente que la reacción de la etapa i) se realice a una temperatura de entre aproximadamente 80 y 120°C.

La reacción de la etapa i) es menos sensible al disolvente seleccionado, siendo los disolventes adecuados disolventes apróticos, tales como por ejemplo 1,4-dioxano, 2-MeTHF, DMAC, CPME, propanonitrilo, 2-MeTHF/DMAC, n-BuOAc y DMF. Siendo preferente el sistema co-disolvente de 2-MeTHF/DMAC con proporciones en el intervalo de 70/30 a 80/20, tal como por ejemplo 80/20 2-MeTHF/DMAC.

10 La reacción de la etapa ii) es menos sensible a la base inorgánica y el disolvente seleccionado. Las bases adecuadas incluyen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaOH, etc. Son preferentes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, siendo particularmente preferente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

15 Los disolventes adecuados para la reacción de la etapa ii) incluyen la mayoría de disolventes polares, tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, acetonitrilo, 2-MeTHF y morfolina. Morfolina es preferente en el sentido de que es un excelente disolvente y un reactivo en la reacción de la etapa ii).

Las temperaturas de reacción preferentes para la reacción de la etapa ii) son de aproximadamente 60 – 120°C.

En una realización preferente de la presente invención, el procedimiento de síntesis comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III,

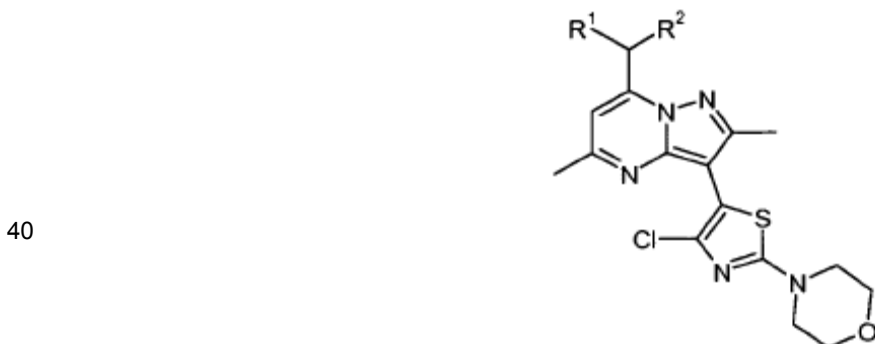


25 o una sal del mismo, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, etilo o n-propilo, con 2,4-diclorotiazol, o una sal del mismo, en presencia de CuCl, 1,10-fenantrolina y una base seleccionada de entre K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, para formar un compuesto de Fórmula I (indicada anteriormente), y

ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I, con morfolina, o una sal de la misma, en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

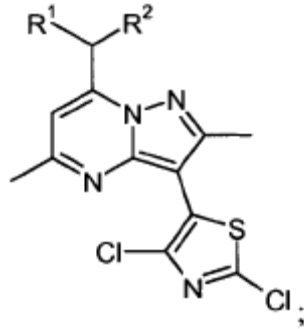
30 En esta realización del procedimiento es preferente además que la reacción de la etapa i) use aproximadamente 5-50 por ciento en moles, particularmente aproximadamente 30 por ciento en moles de CuCl, y aproximadamente 5-50 por ciento en moles, particularmente aproximadamente el 30 por ciento en moles de 1,10-fenantrolina, con 2-MeTHF/DMAC (particularmente, aproximadamente 80/20 de 2-MeTHF/DMAC) como un sistema disolvente y que la reacción se realice a aproximadamente 80 a 120°C, y que la reacción de la etapa ii) use morfolina como un disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como la base.

35 En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de la fórmula



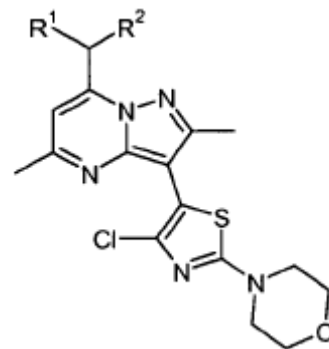
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, etilo o n-propilo,  
que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



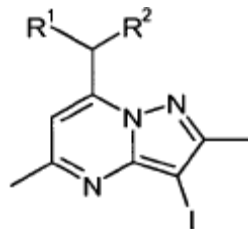
o una sal del mismo, con un exceso de morfolina o una sal de la misma, en presencia de un disolvente adecuado.

Una realización de este aspecto de la invención proporciona un procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de la fórmula

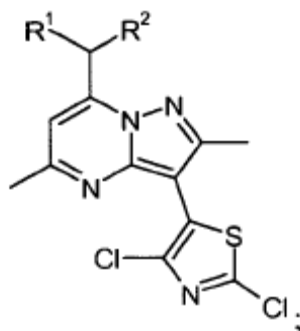


en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, etilo o n-propilo,  
que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



o una sal del mismo, con 2,4-di-clorotiazol, o una sal del mismo, en presencia de un catalizador de haluro de cobre, un ligando seleccionado de entre 1,10-fenantrolina y biperidina, y una base seleccionada de entre K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, para formar un compuesto de la fórmula



5

y

10

ii) hacer reaccionar el producto de la etapa i), con un exceso de morfolina, o una sal de la misma, en un disolvente adecuado.

15

En este aspecto de la invención, diversos disolventes apróticos pueden ser adecuados, pero los disolventes preferentes son 2-MeTHF y 2-propanol. En una realización preferente, se usa 2-propanol como disolvente. Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de 2-propanol reduce aproximadamente tres veces los tiempos de reacción con respecto a los sistemas de disolventes anteriores ensayados. También se ha encontrado, sorprendentemente, que el uso de 2-propanol proporciona el producto de aminación deseado con una alta pureza incluso en presencia de alcohol nucleófilo competidor. El uso de 2-propanol también simplifica adicionalmente la acumulación del producto final, permitiendo la cristalización directamente a partir de este disolvente, evitando, de esta manera, un intercambio de disolvente adicional antes de la cristalización.

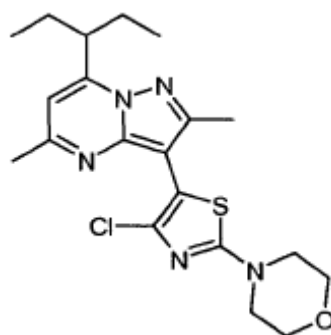
20

En este aspecto de la invención, también se ha encontrado, sorprendentemente, que la morfolina puede funcionar como una base adecuada para la reacción de aminación, eliminando, de esta manera, la necesidad de una base adicional para impulsar la reacción. Además, se mejoran los rendimientos, manteniendo la calidad del producto final. La reducción de la cantidad de morfolina usada es también beneficiosa en la acumulación final del producto. En realización en la que se usa 2-MeTHF como el disolvente, la reacción se lleva a cabo con entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0 equivalentes, es decir, aproximadamente 5,35 equivalentes de morfolina, o una sal de la misma. En otra realización en la que se usa 2-propanol como el disolvente, la reacción se lleva a cabo con entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 4,0 equivalentes, es decir, aproximadamente 3,3 equivalentes de morfolina, o una sal de la misma.

25

De esta manera, en una realización de la invención, se proporciona un procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de la fórmula

30

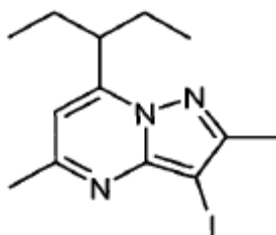


35

que comprende las etapas de

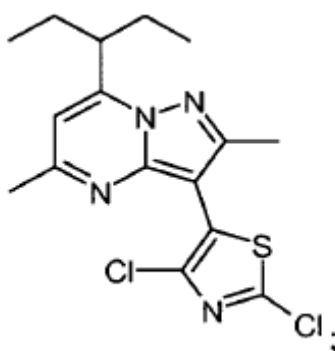
i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



o una sal del mismo, con 2,4-di-clorotiazol, o una sal del mismo, en presencia de cloruro de cobre, 1,10-fenantrolina, y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , para formar un compuesto de la fórmula

10



15

y

ii) hacer reaccionar el producto de la etapa i), con un exceso de morfolina, o una sal de la misma, en 2-propanol como un disolvente.

20

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud son las siguientes:

CPME significa ciclopentil metil éter.

DMAC significa N,N-dimetilacetamida.

DMF significa dimetilformamida.

EtOAc significa acetato de etilo.

25

2-MeTHF significa 2-metiltetrahidrofurano.

Sistema 2-MeTHF/DMAC significa 2-metiltetrahidrofurano y N, N-dimetilacetamida en un sistema co-disolvente en proporciones comprendidas entre aproximadamente 70/30 y aproximadamente 80/20.

n-BuOAc significa acetato de n-butilo.

XRPD significa difracción de rayos X en polvo.

30

DSC significa calorimetría de exploración diferencial.

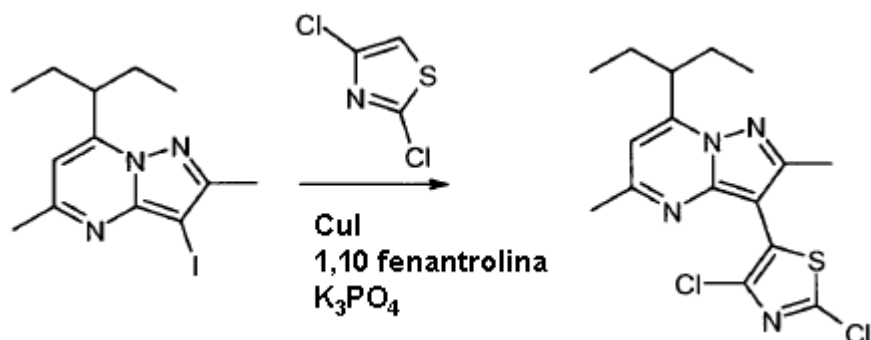
Otras realizaciones preferentes para el procedimiento de síntesis de la presente invención son tal como se describen en los ejemplos siguientes.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1.5-a] pirimidina

35

5



10

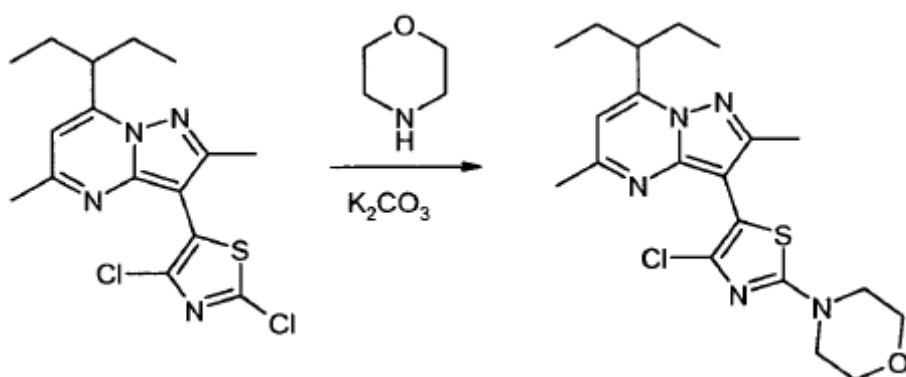
15

Cargar 7-(1-etil-propil)-3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,03 g, 3,00 mmoles),  $K_3PO_4$  (1,95 g, 9,00 mmoles), 2,4-diclorotiazol (0,58 g, 3,75 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,05 g, 0,30 mmoles) y DMAC anhidra (5 ml) a un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, termopar y entrada de  $N_2$ . Desgasificar la mezcla de reacción heterogénea de color amarillo con  $N_2$  (gas) durante 30 minutos y, a continuación, añadir CuI (0,06 g, 0,30 mmoles) en una porción seguido por 30 minutos adicionales de desgasificación con  $N_2$  (gas). Agitar la mezcla de reacción a  $120^\circ C$  durante aproximadamente 6 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, añadir tolueno (10 ml) y agitar durante 1 hora. Purificar la mezcla a través de gel de sílice, eluyendo con tolueno (10 ml). Extraer con 1 M HCl (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml) y concentrar a presión reducida para obtener un sólido de color amarillo. Recristalizar el sólido a partir de metanol (5 ml) para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo. (0,78 g, rendimiento 70%, > 99% puro según LC) MS(ES) = 369 (M+1). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) = 6,5 (1H, s), 3,6 (1H, m), 2,6 (3H, s), 2,5 (3H, s), 1,9 (4H, m), 0,9 (6H, t).

20

#### Ejemplo 2: 7-(1-etil-propil)-3-(4-cloro-2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

25



30

35

Cargar 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,37 g, 1,00 mmoles),  $K_2CO_3$  (0,28 g, 2,00 mmoles) y morfolina anhidra (3 ml) a un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y entrada de  $N_2$ . Agitar la mezcla de color amarillo en  $100^\circ C$  durante aproximadamente 4 horas, tiempo durante el cual la reacción se vuelve homogénea. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, añadir  $H_2O$  (10 ml) y agitar la mezcla de reacción heterogénea durante la noche a temperatura ambiente. Recogido el sólido amarillo mediante filtración, lavar con  $H_2O$  y dejar secar al aire durante la noche para obtener el compuesto crudo del título (391 mg). Recristalizar a partir de alcohol isopropílico (3 ml), obteniendo el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo (380 mg, 90,6% de rendimiento, > 99% según LC). MS(ES) = 420 (M+1). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) = 6,45 (1H, s), 3,81 (m, 4H), 3,62 (1H, m), 3,50 (m, 4H), 2,6 (3H, s), 2,45 (3 H, s), 1,85 (4H, m); 0,9 (6H, t).

#### Ejemplo 3:

40

Las reacciones del Ejemplo 1 se realizan con diversos catalizadores, ligandos, bases y disolventes diferentes, que se encuentra que tienen los efectos siguientes sobre el rendimiento de 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina. (Véanse las Tablas 1 - 4).



Tabla 1: Evaluación de diferentes ligandos

Ligando	Producto %
2,2'-bipiridina	72,7
1,10-fenantrolina	84,7
L-prolina	23,7
2-acetilciclohexanona	19,0

5 (Las reacciones se llevan a cabo en reactores en paralelo con 1,2 mmol 2,4-diclorotiazol, 1 mmol 7-(1-etil-propil)-3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, 0,5 mmol CuI, 0,5 mmol ligando y 2,1 mmol Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 4 ml de DMAC. Las reacciones se desgasifican bajo N<sub>2</sub> durante 30 minutos y, a continuación, se calientan a entre 80 y 100°C durante la noche bajo N<sub>2</sub>. El porcentaje de producto se mide como el porcentaje del área total bajo la curva HPLC para el pico de producto. Los tiempos de reacción más largos se muestran en paréntesis)

Tabla 2: Evaluación de diversos disolventes

Solvente	Producto %
DMAC	82,4
10% de H <sub>2</sub> O en DMAC	1,6
DMAC (bajo aire)	8,5
DMF	76,9
1-metil-2-pirrolidinona (NMP)	77,3
Dioxano	69,5
THF	66,9
Tolueno	23,0
Etilen glicol dimetil éter (DME)	60,8
Sulfóxido de dimetilo (DMSO)	76,7
Propanonitrilo [catalizador CuCl]	99
Acetonitrilo [catalizador CuCl]	8
2-MeTHF [48 hr, catalizador CuCl]	98
BuOAc [24 hr, catalizador CuCl]	98
CPME [127 hr, con catalizador CuCl]	87
2-MeTHF/DMAC (4:1) [14-24 hr, catalizador CuCl]	98-100

10 (Las reacciones se llevan a cabo en reactores en paralelo con 1,2 mmol 2,4-diclorotiazol 1 mmol 7-(1-etil-propil)-3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, 0,25 mmol CuI, 0,25 mmol 1,10-fenantrolina y 2,1 mmol Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 3 ml de disolvente especificado. Las reacciones se desgasifican bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 30 minutos y, a continuación, se calienta a 100°C durante la noche bajo N<sub>2</sub>. El porcentaje de producto se mide como el porcentaje del área total bajo la curva de HPLC para el pico de producto.)

15

Tabla 3: Evaluación de diferentes fuentes de cobre

Fuente de cobre	Producto %
CuCl	81,3
CuBr	78,2
CuI	78,8

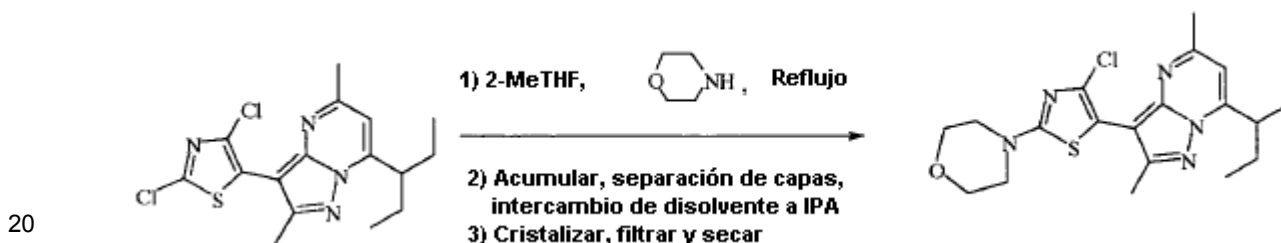
5 (Las reacciones se llevan a cabo en reactores en paralelo con 1 mmol 2,4-diclorotiazol 1 mmol 7-(1-etil-propil)-3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, 0,05 mmol CuX, 0,01 mmol 1,10-fenantrolina y 3 equivalentes de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en 3 ml de DMAC. Las reacciones se desgasifican bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 30 minutos y, a continuación, se calienta a 100°C durante la noche bajo N<sub>2</sub>. El porcentaje de producto se mide como el porcentaje del área total bajo la curva de HPLC para el pico de producto.)

Tabla 4: Evaluación de diversas bases inorgánicas

Base	Producto %
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	87,0
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 eq.)	71,0
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	25,6
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6,0
Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,8
KOAc	5,3
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	83,8

10 (Las reacciones se llevan a cabo en reactores en paralelo con 1 mmol 2,4-diclorotiazol 1 mmol 7-(1-etil-propil)-3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, 0,1 mmol CuI, 0,1 mmol 1,10-fenantrolina y 2,1 mmol de base y se desgasifican durante 30 minutos antes de la adición de 3 ml de DMAC. Las reacciones se desgasifican bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 minutos y después se calientan a 100°C durante la noche bajo N<sub>2</sub>. El porcentaje de producto se mide como el porcentaje del área total bajo la curva de HPLC para el pico de producto.)

15 **Ejemplo 4. Uso de morfolina como reactivo y como base en 2-MeTHF como disolvente**



25 Se carga 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il) -2,5-dimetil-pirazolo [1,5- a] pirimidina (15,2 g, 41,16 mmoles) en un matraz de 250 ml de 3 bocas, de fondo redondo, seguido de la adición de 2-MeTHF (61 ml, 4,0 volúmenes), la suspensión de color marrón amarillento se agita a aproximadamente 20°C durante 5 minutos. A continuación, se añade morfolina (19 g, 218,18 mmoles) durante 2-5 minutos. El contenido se calienta a reflujo y se mantiene a reflujo durante 12 horas. La suspensión se enfría a 25°C, seguido de la adición de 2-MeTHF (53 ml, 3,5 volúmenes) y agua (38 ml 2,5 volúmenes). La mezcla de reacción se calienta a 40°C, después de lo cual se forma una solución homogénea con dos capas distintas. Las capas se separan, la capa orgánica se filtra y se concentra a ~ 3 volúmenes a presión atmosférica. Se añaden cuatro volúmenes de 2-propanol (61 ml). La solución se concentra a ~ 3 volúmenes seguido de la adición de 4 volúmenes de 2-propanol (61 ml), se concentra de nuevo a ~ 3 volúmenes, seguido de la adición de otros 6 volúmenes de 2-propanol (91

ml), y se somete a reflujo durante 15 minutos. La solución transparente se enfría gradualmente a 75°C, se siembra con 0,45 g de 7-(1-etil-propil)-3-(4-cloro-2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina, se suspende en 2 ml de 2-propanol, se aclara con 2 ml adicionales de 2-propanol y se transfiere a un matraz de cristalización. La suspensión se enfría a entre 0-5°C, se mantiene durante 1 h, se filtra y el producto se enjuaga con 2-propanol (30 ml, 2 volúmenes). El sólido se seca a 60°C en un horno de vacío para obtener 16,92 g de 7-(1-etil-propil)-3-(4-cloro-2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina. La pureza del producto según un ensayo de HPLC es del 100,00%. Los datos XRPD y DSC del producto son consistentes con la muestra de referencia. MS(ES) = 420 (M+1).

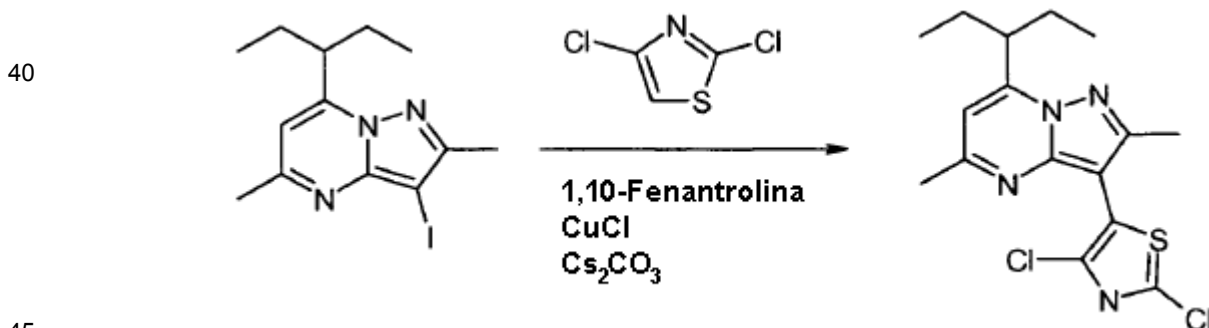
#### Ejemplo 5. Uso de morfolina como reactivo y como base en 2-propanol como disolvente

Se carga 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo [1, 5-a] pirimidina (11,64 mmoles) en un matraz de 100 ml de 3 bocas, de fondo redondo, seguido de la adición de 2-propanol (16 ml, 3,72 volúmenes). La suspensión de color marrón amarillento se agita a aproximadamente 20°C durante 5 minutos. A continuación, se añade morfolina (3,3 g, 37,84 mmoles) durante 2-5 minutos. El contenido se somete a reflujo durante 6 horas. La suspensión se enfría a 25°C. Se añaden 2-propanol (32 ml, 7,44 volúmenes) y agua (8,6 ml, 2,0 volúmenes) y la mezcla se calienta a 70-75°C, se filtra y se concentra a ~ 9 volúmenes a presión atmosférica. La solución transparente se enfría gradualmente a 55°C, se siembra con 0,06 g de 7-(1-etil-propil)-3-(4-cloro-2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo [1, 5-a] pirimidina cristalina, se suspende en 0,5 ml de 2-propanol, se enjuaga con 0,5 ml adicionales de 2-propanol y se añade al matraz de cristalización. La suspensión se enfría a 0-5°C, se mantiene durante 1 hora, se filtra y el producto se enjuaga con 2-propanol (9 ml, 2,1 volúmenes). Se seca por succión en vacío a 60°C para obtener 4,6 g de 7-(1-etil-propil)-3-(4-cloro-2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina seco (88,8% de rendimiento, la pureza según ensayo HPLC es del 99,88%). MS(ES) = 420 (M+1).

#### Ejemplo 6: 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se cargan 7-(1-etil-propil)-3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (10 g, 29,17 mmoles), 2,4-diclorotiazol (5,2 g, 33,76 mmoles), carbonato de cesio (19,9 g, 61,07 mmoles) y 1,10-fenantrolina (1 g, 5,5 mmoles) en un matraz de 250 ml de 3 bocas, de fondo redondo, seguido de 2-MeTHF (36 ml, 3,6 volúmenes). La mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno y, a continuación, se evacúa. Se añaden sucesivamente cloruro cuproso (0,57 g, 5,7 mmoles), DMAC (10 ml, 1 volumen) y 2-MeTHF (4 ml, 0,4 volúmenes). La mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno y, a continuación, se evacúa. El contenido se somete a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfría a -70°C y se añade 2-MeTHF (100 ml, 10 volúmenes). El contenido se filtra a ~ 70°C y la torta residual se lava con 2-MeTHF (80 ml, 8 volúmenes) a aproximadamente 65-72°C. El filtrado se transfiere a un embudo de separación y se extrae con agua. La capa orgánica se separa y se lava con HCl diluido. La capa orgánica resultante se trata con Darco G60, se filtra en caliente (60°C). El filtrado se concentra a presión atmosférica a ~ 2,8 volúmenes. Se añaden 25 ml de 2-propanol, seguido por reconcentración a ~ 2,8 volúmenes. Se añaden 25 ml adicionales de 2-propanol, seguido, una vez más, por reconcentración a ~ 2,8 volúmenes. Finalmente, se añaden 48 ml de 2-propanol. El contenido se enfría a -7°C, se mantiene a -7°C durante 1 hora, se filtra y se enjuaga con 20 ml de 2-propanol enfriado. El producto se seca por succión y, a continuación, se seca en vacío a 60°C para obtener 9,41 g de 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (la pureza del producto por ensayo de HPLC es del 95,88%). MS(ES) = 369 (M+1).

#### Ejemplo 7. Síntesis de 7-(1-etil-propil)-3-(2,4-dicloro-tiazol-5-il)-2,5-dimetil-piraolo[1,5-a] pirimidina usando disolvente 1,4-dioxano y catalizador CuCl



Añadir dioxano (9,06X), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00X), 7-(1-etil-propil)-3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,0 equivalentes), 2,4-diclorotiazol (0,54 equivalente) a un reactor bajo N<sub>2</sub>. Purgar tres veces el reactor con N<sub>2</sub>, desgasificar con N<sub>2</sub> durante 0,5 ~ 1 horas y, a continuación, añadir 1,10-fenantrolina (0,3 eq) y CuCl (0,3eq) bajo N<sub>2</sub>, desgasificar con N<sub>2</sub> durante 0,5 ~ 1 horas. Calentar el reactor a 100°C ~ 110°C bajo N<sub>2</sub>. Agitar la mezcla durante 22-24 horas a 100°C ~ 110°C. Enfría a 10 ~ 20°C y añadir agua (10V) y CH<sub>3</sub>OH (5V), agitar la mezcla durante 1 ~ 1,5 horas a 10 ~ 20°C. Filtrar la suspensión, resuspender la torta húmeda en agua, agitar durante 1 ~ 1,5 horas a 10 ~ 20°C, y filtrar la suspensión de nuevo. Cargar la

## ES 2 397 509 T3

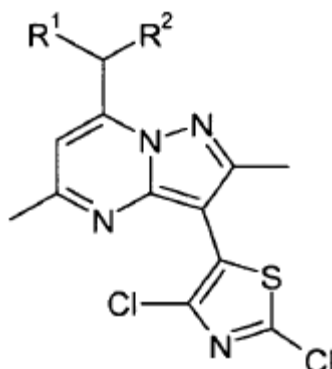
torta húmeda a n-heptano (16V) y EtOAc (2V) bajo N<sub>2</sub>. Calentar el reactor a 40°C ~ 50°C bajo N<sub>2</sub>.

5 Se añade carbón activo (0,1X) a 40°C ~ 50°C. El reactor se calienta a 55°C ~ 65°C bajo N<sub>2</sub> y se agita a 55°C ~ 5°C durante 1 ~ 1,5 horas. La suspensión se filtra a 40 ~ 55°C a través de diatomita (0,4X). La torta se lava con n-heptano (2,5 V). El filtrado se transfiere a otro reactor. Se añade EtOAc (10V) y la capa orgánica se lava tres veces con 2 N HCl (10V), seguido de lavado dos veces con agua (10X, 10 V). La capa orgánica se concentra a 3 ~ 4V por debajo de 50°C. La mezcla se calienta a 80 ~ 90°C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 40 ~ 60 minutos. La mezcla se enfría a 0 ~ 5°C, se agita durante 1-1,5 horas a 0 ~ 5°C y se filtra. La torta se lava con n-heptano (1V) y se seca en vacío a 45 ~ 50°C durante 8 ~ 10 horas. El producto crudo se disuelve en 2-propanol (7,5 V) bajo N<sub>2</sub>, y se recristaliza con 2-propanol. La  
10 torta se seca en un horno de vacío a 45°C ~ 50°C durante 10 ~ 12 h. (55 ~ 80% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H δ6,537 (s, 1H) 3,591-3,659 (m, 1H, J = 6,8 Hz), 2,593 (s, 3H), 2,512 (s, 3H), 1,793-1,921 (m, 4H), 0,885 -0,903 (m, 6H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

5



10

en la que:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, etilo o n-propilo;

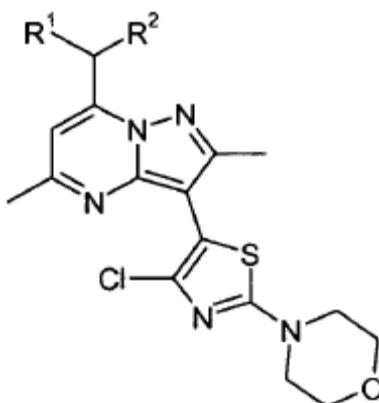
o una sal del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que cada uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo.

15

3. Un procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de la fórmula

20

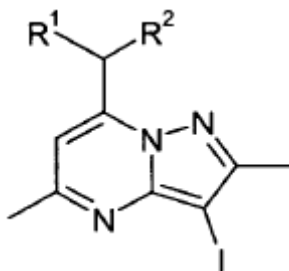


25

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, etilo o n-propilo, que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

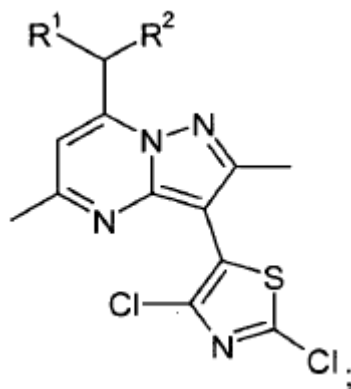
30



35

o una sal del mismo, con 2,4-di-clorotiazol, o una sal del mismo, en presencia de un catalizador de haluro de cobre, un ligando seleccionado de entre 1,10-fenantrolina y biperidina, y una base seleccionada de entre K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, para formar un compuesto de la fórmula

5



y

10 ii) hacer reaccionar el producto de la etapa i), con morfolina, o una sal de la misma, en presencia de una base inorgánica adecuada.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que cada uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo.

5. Procedimiento según la reivindicación 3 o la reivindicación 4 en el que el haluro de cobre es CuCl

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el ligando es 1,10-fenantrolina.

15 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 en el que la base en la etapa i) es Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

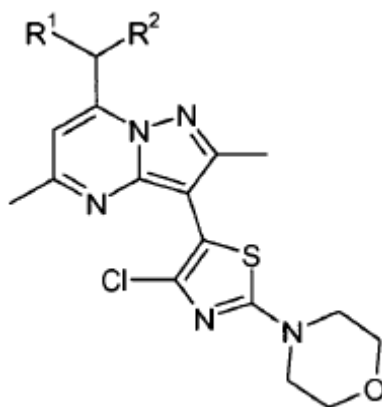
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 en el que la base en la etapa ii) es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

9. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que cada uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo, el haluro de cobre es CuCl, el ligando es 1,10-fenantrolina, la base en la etapa i) es Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y la base en la etapa ii) es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente para la etapa i) es 1,4-dioxano o 2-metil tetrahidrofurano/N,N-dimetilacetamida y el disolvente para la etapa ii) es morfolina, 2-metil tetrahidrofurano o 2-propanol.

11. Procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de la fórmula

25

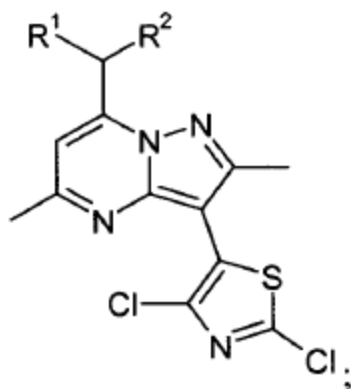


30

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, etilo o n-propilo, que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



o una sal del mismo, con un exceso de morfolina o una sal del mismo, en presencia de un disolvente adecuado.

10

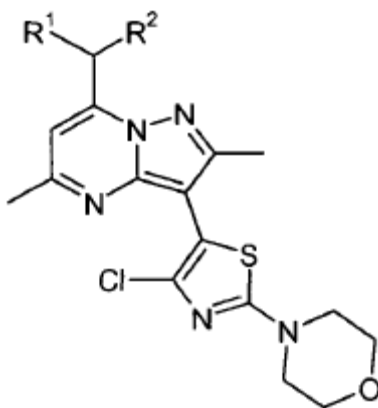
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente es 2-metil tetrahidrofurano.

13. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente es 2-propanol.

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que cada uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo.

15. Procedimiento de síntesis para la preparación de un compuesto de la fórmula

15

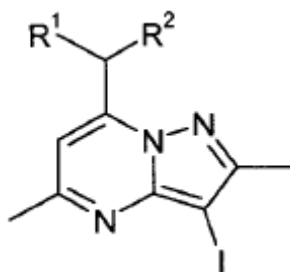


20

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, etilo o n-propilo, que comprende las etapas de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

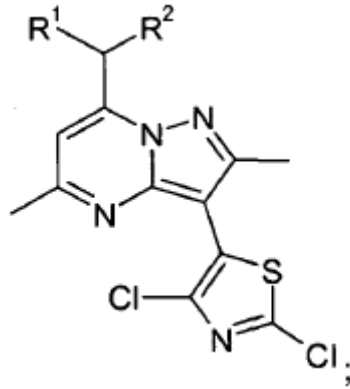
25



30

o una sal del mismo, con 2,4-di-clorotiazol, o una sal del mismo, en presencia de un catalizador de haluro de cobre, un ligando seleccionado de entre 1,10-fenantrolina y biperidina, y una base seleccionada de entre K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, para formar un compuesto de la fórmula

5



10 y

ii) hacer reaccionar el producto de la etapa i), con un exceso de morfolina, o una sal de la misma, en un disolvente adecuado.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el disolvente es 2-metil tetrahidrofurano.

17. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el disolvente es 2-propanol.

15 18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que cada uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo.