



(12) PATENT

(19) NO

(11) 341136

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 311/49 (2006.01)

C07D 213/26 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20076575	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.06.21 PCT/US2006/24335
(22)	Inng.dag	2007.12.20	(85)	Videreføringsdag	2007.12.20
(24)	Løpedag	2006.06.21	(30)	Prioritet	2005.06.22, US, 60/693,004
(41)	Alm.tilgj	2008.03.18			
(45)	Meddelt	2017.08.28			
(73)	Innehaver	VIIV Healthcare UK (No. 4) Limited, 980 Great West Road, GB-TW89GS BRENTFORD, MIDDLESEX, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	Roberto Droghini, 39 Galilee, CA-QCJ5R3T5 CANDIAC, Canada Michael G Fakes, 15 Derby Chase Court, US-NJ08502 BELLE MEAD, USA Shawn K Pack, 1212 Aspen Drive, US-NJ08536 PLAINSBORO, USA Jean Lajeunesse, 178 Mermoz, CA-QCJ5R4T2 CANDIAC, Canada Pierre Sirard, 117 De Rouville, CA-QCJ2W1A5 ST JEAN SUR RICHELIEU, Canada Qi Gao, 17 Quarry Run Court, US-CT06492 WALLINGFORD, USA Nachimuthu Soundararajan, 10 Talia Road, US-NJ08824 KENDALL PARK, USA Yuping Qiu, 110 Millstone Road, US-CT06033 GLASTONBURY, USA Wenhao Hu, 25 Easterbrook Drive, US-NJ08540 PRINCETON, USA David R Kronenthal, 407 Lenape Lane, US-PA19067 YARDLEY, USA Ramakrishnan Chidambaram, 56 Stanford Road East, US-NJ08534 PENNINGTON, USA Xinhua Qian, 3 Old Field Court, US-NJ08822 FLEMINGTON, USA Kenneth J Nathalie, 516 Stanton Station Road, US-NJ08822 FLEMINGTON, USA Nathan Reising, 5700 Dry Ridge, US-IN47712 EVANSVILLE, USA Erqing Tang, 30 Reler Lane, Apt. L, US-NJ08873 SOMERSET, USA Feng Qian, 41 Baker Circle, US-NJ08844 HILLSBOROUGH, USA Blisse J Vakkalagadda, 4 Riverbend Drive, US-NJ08902 NORTH BRUNSWICK, USA Chiajen Lai, 24 Labrador Drive, US-NJ08824 KENDALL PARK, USA Shan-Ming Kuang, 1651 Jefferson Drive, US-SC29501 FLORENCE, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av triazol substituerte azaindoloeksoeddikpiperazinderivater			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2005/090522 A1 US 2004/063744 A1 US 5721246 A US 6476034 A1 FRANCIS, J.E. ET AL "A convenient synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles", Tetrahedron Letters, 1987, v. 28, nr. 43, s. 5133-5136 EP 0657421 A1			
(57)	Sammendrag				

En fremgangsmåte er gitt for fremstilling av triazol substituert azaindoloeksoeddiksyre piperazin-derivat. Nye mellomprodukter fremstilt i fremgangsmåten ovenfor og nye N-1 og amorge former av en 1,2,3-triazol substituert azaindoloeksoeddiksyre piperazin-derivater og fremgangsmåter for å produsere slike nye former er også gitt.

Foreliggende søknad har prioritet fra U.S. provisional application nr. 60/693,004 innlevert juni 22, 2005.

5

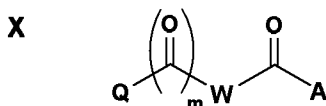
OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av triazol substituerte azaindoloeksoeddiksyre piperazinderivater.

BAKGRUNN FOR OPFFINNELSEN

10

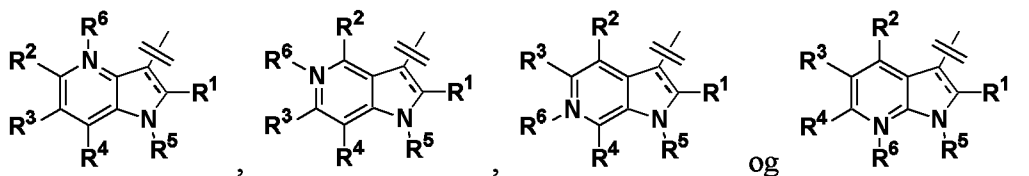
U.S. Patentsøknad Serial nr. 10/969,675 innlevert Oktober 20, 2004 av Tao Wang et al. (GY0085B CNT1 filen til fullmektigen), beskriver substituerte azaindoloeksoeddiksyre piperazin-derivater som er antivirale midler, spesielt inhibitorer av HIV som har formelen



15

hvor:

Q er valgt fra gruppen bestående av:



R^1 , R^2 , R^3 og R^4 , er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, cyano, nitro, COOR^{56} , XR^{57} , C(O)R^7 , $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$, B, D og E med det forbehold at minst én av R^1 - R^4 er valgt fra B eller E; hvor - - representerer en karbon-karbon binding eller eksisterer ikke;

m er 1 eller 2;

R^5 er hydrogen eller $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{C(O)O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ hvor n er 0-5;

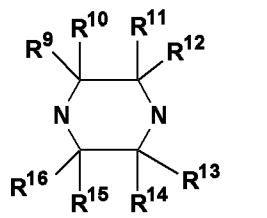
25

R^6 er O eller eksisterer ikke;

A er valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} alkoksy, aryl og heteroaryl; hvor nevnte aryl er fenyl eller naftyl; nevnte heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuranyl,

benzotienyl, benzoimidazolyl og benzotiazolyl; og nevnte aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller to av de samme eller forskjellige medlemmer valgt fra gruppen bestående av amino, nitro, cyano, hydroksy, C₁₋₆alkoksy, -C(O)NH₂, C₁₋₆alkyl, -NHC(O)CH₃, halogen og trifluormetyl;

5 -W- er



B er valgt fra gruppen bestående av -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, S(O)₂R⁸, C(O)R⁷, XR^{8a}, (C₁₋₆)alkylNR⁴⁰R⁴¹, (C₁₋₆)alkylCOOR^{8b}; hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk eventuelt er substituert med én til tre av de samme eller forskjellige halogenatomer eller fra én til tre av de same eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; hvor aryl er naftyl eller substituert fenyl; hvor heteroaryl er et mono- eller bicyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer for et mono cyklisk system og opptil 12 atomer i et kondensert bicyklisk system, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; hvor heteroalicyklisk gruppe er en 3 til 7 leddet mono cyklisk ring som kan inneholde fra 1 til 2 heteroatomer i ringskjelletet og som kan kondenseres til en benzen eller pyridin ring;

q er 0, 1 eller 2;

D er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl eventuelt er substituert med én til tre ("thee") like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hydroksy, cyano og XR⁵⁷;

E er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl er uavhengig eventuelt substituert med et medlem valgt fra gruppen bestående av fenyl, heteroaryl, SMe, SPh, -C(O)NR₅₆R₅₇, C(O)R₅₇, SO₂(C₁₋₆)alkyl og SO₂Ph; hvor heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer;

F er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, aryloksy, (C₁₋₆)tioalkoksy,

cyano, halogen, nitro, $-C(O)R^{57}$, benzyl, $-NR^{42}C(O)-(C_{1-6})alkyl$, $-NR^{42}C(O)-(C_{3-6})cykloalkyl$, $-NR^{42}C(O)-aryl$, $-NR^{42}C(O)-heteroaryl$, $-NR^{42}C(O)-heteroalicyklisk$, et 4, 5- eller 6-leddet ring cyklisk N-laktam, $-NR^{42}S(O)_2-(C_{1-6})alkyl$, $-NR^{42}S(O)_2-(C_{3-6})cykloalkyl$, $-NR^{42}S(O)_2-aryl$, $-NR^{42}S(O)_2-heteroaryl$, $-NR^{42}S(O)_2-heteroalicyklisk$,
 5 $S(O)_2(C_{1-6})alkyl$, $S(O)_2aryl$, $-S(O)_2NR^{42}R^{43}$, $NR^{42}R^{43}$, $(C_{1-6})alkylC(O)NR^{42}R^{43}$, $C(O)NR^{42}R^{43}$, $NHC(O)NR^{42}R^{43}$, $OC(O)NR^{42}R^{43}$, $NHC(O)OR^{54}$, $(C_{1-6})alkylNR^{42}R^{43}$, $COOR^{54}$ og $(C_{1-6})alkylCOOR^{54}$; hvor nevnte $(C_{1-6})alkyl$, $(C_{3-7})cykloalkyl$, $aryl$, $heteroaryl$, $heteroalicyklisk$, $(C_{1-6})alkoksy$ og $aryloksy$, eventuelt er substituert med én til ni like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige
 10 substituenten valgt fra gruppen G; hvor $aryl$ er fenyl; $heteroaryl$ er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; $heteroalicyklisk$ er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

G er valgt fra gruppen bestående av $(C_{1-6})alkyl$, $(C_{3-7})cykloalkyl$, $aryl$,
 15 $heteroaryl$, $heteroalicyklisk$, $hydroksy$, $(C_{1-6})alkoksy$, $aryloksy$, $cyano$, $halogen$, $nitro$, $-C(O)R^{57}$, $benzyl$, $-NR^{48}C(O)-(C_{1-6})alkyl$, $-NR^{48}C(O)-(C_{3-6})cykloalkyl$, $-NR^{48}C(O)-aryl$, $-NR^{48}C(O)-heteroaryl$, $-NR^{48}C(O)-heteroalicyklisk$, et 4, 5- eller 6-leddet ring cyklisk N-laktam, $-NR^{48}S(O)_2-(C_{1-6})alkyl$, $-NR^{48}S(O)_2-(C_{3-6})cykloalkyl$, $-NR^{48}S(O)_2-aryl$, $-NR^{48}S(O)_2-heteroaryl$, $-NR^{48}S(O)_2-heteroalicyklisk$, $sulfinyl$,
 20 $sulfonyl$, $sulfonamid$, $NR^{48}R^{49}$, $(C_{1-6})alkyl C(O)NR^{48}R^{49}$, $C(O)NR^{48}R^{49}$, $NHC(O)NR^{48}R^{49}$, $OC(O)NR^{48}R^{49}$, $NHC(O)OR^{54}$, $(C_{1-6})alkylNR^{48}R^{49}$, $COOR^{54}$ og $(C_{1-6})alkylCOOR^{54}$; hvor $aryl$ er fenyl; $heteroaryl$ er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; $heteroalicyklisk$ gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin,
 25 piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

R^7 er valgt fra gruppen bestående av $aryl$, $heteroaryl$ og $heteroalicyklisk$; hvor nevnte $aryl$, $heteroaryl$ og $heteroalicyklisk$ eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller med fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; hvor for R^7 , R^8 , R^{8a} , R^{8b} $aryl$ er fenyl; $heteroaryl$ er
 30 et mono- eller bicyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer for mono cykliske systemer og opptil 10 atomer i en bicyklisk system, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; hvor $heteroalicyklisk$ gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin,

azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

R^8 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) cykloalkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{3-7}) cykloalkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, aryl, heteroaryl og
 5 heteroalicyklisk; hvor nevnte (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) cykloalkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{3-7}) cykloalkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk er eventuelt substituert med én til seks like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;

R^{8a} er et medlem valgt fra gruppen bestående av aryl, heteroaryl og
 10 heteroalicyklisk; hvor hvert medlem er uavhengig eventuelt substituert med én til seks like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;

R^{8b} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl og fenyl;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , er hver uavhengig valgt fra gruppen
 15 bestående av hydrogen og (C_{1-6}) alkyl; hvor nevnte (C_{1-6}) alkyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer;

X er valgt fra gruppen bestående av NH eller NCH_3 , O og S;

R^{40} og R^{41} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av

(a) hydrogen;
 20 (b) (C_{1-6}) alkyl eller (C_{3-7}) cykloalkyl substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; og

(c) (C_{1-6}) alkoksy, aryl, heteroaryl eller heteroalicyklisk;
 eller R^{40} og R^{41} tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til danner et medlem
 25 valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, 4-NMe piperazin, piperidin, azepin og morfolin; og hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicykliske gruppe er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; hvor for R^{40} og R^{41} aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som
 30 inneholder fra 3 til 6 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin,

piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin; når B er

$C(O)NR^{40}R^{41}$, er minst én av R^{40} og R^{41} ikke valgt fra gruppene (a) eller (b);

R^{42} og R^{43} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, allyl, (C_{1-6}) alkoksy, (C_{3-7}) cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk; eller R^{42} og

5 R^{43} tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til danner et medlem valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, 4-NMe piperazin, piperidin, azepin og morfolin; og hvor nevnte (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoksy, (C_{3-7}) cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige
10 substituenten valgt fra gruppen G; hvor for R^{42} og R^{43} aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 6 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er et medlem valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

15 R_a og R_b er hver uavhengig H, (C_{1-6}) alkyl eller fenyl;

R^{46} er valgt fra gruppen bestående av H, OR^{57} og $NR^{55}R^{56}$;

R^{47} er valgt fra gruppen bestående av H, amino, halogen, fenyl og (C_{1-6}) alkyl;

R^{48} og R^{49} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl og fenyl;

20 R^{50} er valgt fra gruppen bestående av H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-6}) cykloalkyl og benzyl; hvor hver av nevnte (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) cykloalkyl og benzyl er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige halogen, amino, OH, CN eller NO_2 ;

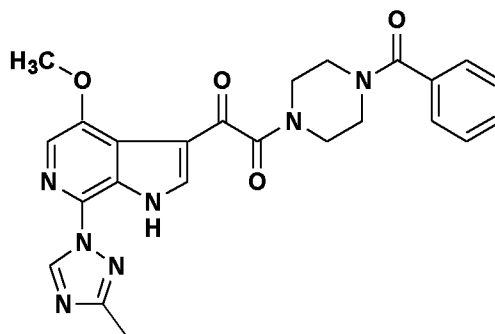
R^{54} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C_{1-6}) alkyl;

$R^{54'}$ er (C_{1-6}) alkyl;

25 R^{55} og R^{56} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C_{1-6}) alkyl; og

R^{57} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl og fenyl.

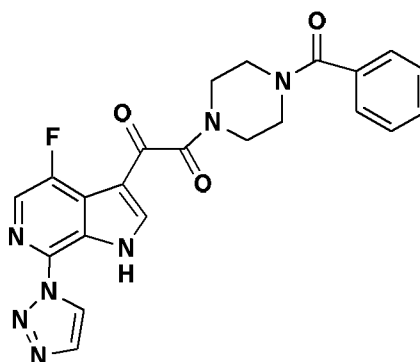
Blant over 350 forbindelser beskrevet i Søknad serie nr. 10/969,675 har 1,2,4-
30 triazolderivatet strukturen



(nedenfor Forbindelse I,
 eller 1,2,4-triazolderivat I
 eller 1,2,4-triazol forbindelse I) beskrevet i Eksempel 316,

5

og 1,2,3-triazolderivatet med strukturen



(nedenfor Forbindelse II,
 eller 1,2,3-triazolderivat II
 eller 1,2,3-triazol forbindelse II) beskrevet i Eksempel 216.

10

US 2005/090522 A1 tilveiebringer forbindelser som har medikament- og bio-
 påvirkende egenskaper, deres farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåte for
 anvendelse. Nærmere bestemt vedrører oppfinnelsen med azaindoleoxoacetyl
 piperazinderivater.

15

US 2004/063744 A1 tilveiebringer forbindelser som har medikament- og bio-
 påvirkende egenskaper, deres farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåte for
 anvendelse. Nærmere bestemt vedrører oppfinnelsen nye piperidin-4-alkenyl-
 derivater som har unik antiviral aktivitet.

20

US 5721246 tilveiebringer nye hetero-bicyklisk sulfonamid- og sulfonester-derivater representert som oppviser en antitumoraktivitet og er liten toksisitet, og fremgangsmåter for fremstilling derav.

- 5 US 6476034 A1 tilveiebriber en serie av kjemiske entiteter som uttrykker HIV-1 inhiberende aktivitet.

- FRANCIS, J.E. ET AL "A convenient synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles", Tetrahedron Letters, 1987, v. 28, nr. 43, p. 5133-5136 beskriver syntese av 3,5-
10 disubstituerte-1,2,4-trazoler.

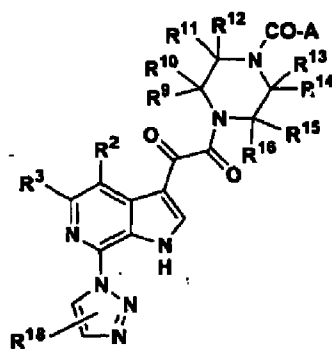
EP 0657421 A1 vedrører et hydrazin-derivat som er en nyttige forbindelse som et landbruks- og hagebruks insecticid

15

KORT BESKRIVELSE IFØLGE OPPFINNELSEN

I henhold til foreliggende oppfinnelse, er gitt en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse IIA med strukturen

IIA



- 20 hvor A er valgt fra C₁₋₆alkoksy, aryl og heteroaryl; hvor aryl er fenyl eller naftyl; heteroaryl er valgt fra pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzoimidazolyl og benzotiazolyl; og aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller to like eller forskjellig
25 medlemmer valgt fra amino, nitro, cyano, hydroksy, C₁₋₆alkoksy,

-C(O)NH₂, C₁₋₆alkyl, -NHC(O)CH₃, halogen og trifluormetyl; R¹⁸ er H eller alkyl; R² og R³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, cyano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, D og E;

B er valgt fra gruppen bestående av -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, S(O)₂R⁸, C(O)R⁷, XR^{8a}, (C₁₋₆)alkylNR⁴⁰R⁴¹, (C₁₋₆)alkylCOOR^{8b}; hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicykliske gruppe eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; hvor aryl er naftyl eller substituert fenyl; hvor heteroaryl er et mono- eller bicyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer for et monocyklisk system og opptil 12 atomer i et kondensert bicyklisk system, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; hvor den heteroalicykliske gruppe er en 3 til 7 leddet monocyklisk ring som kan inneholde fra 1 til 2 heteroatomer i ringskjelettet og som kan kondenseres til en benzen- eller pyridinring;

D er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av C(Q)NR⁵⁵R⁵⁶, hydroksy, cyano og XR⁵⁷;

X er valgt fra gruppen bestående av NH, NCH₃, O og S;

E er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl uavhengig er eventuelt substituert med et medlem valgt fra gruppen bestående av fenyl, heteroaryl, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂(C₁₋₆)alkyl og SO₂Ph; hvor heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer;

F er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, aryloksy, (C₁₋₆)tioalkoksy, cyano, halogen, nitro, -C(O)R⁵⁷, benzyl, -NR⁴²C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴²C(O)-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴²C(O)-aryl, -NR⁴²C(O)-heteroaryl, -NR⁴²C(O)-heteroalicyklisk, en 4, 5- eller 6-leddet cyklisk N-laktam,

-NR⁴²S(O)₂-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴²S(O)₂-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴²S(O)₂-aryl, -NR⁴²S(O)₂-heteroaryl, -NR⁴²S(O)₂-heteroalicyklisk gruppe,

S(O)₂(C₁₋₆)alkyl, S(O)₂aryl, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, (C₁₋₆)alkylC(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, (C₁₋₆)alkylNR⁴²R⁴³,

COOR⁵⁴ og (C₁₋₆)alkylCOOR⁵⁴; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, (C₁₋₆)alkoksy og aryloksy, eventuelt er substituert med én til ni like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen G; hvor aryl er fenyl; heteroaryl er et

5 monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

G er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl,

10 heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, aryloksy, cyano, halogen, nitro,

-C(O)R⁵⁷, benzyl, -NR⁴⁸C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴⁸C(O)-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴⁸C(O)-aryl,

-NR⁴⁸C(O)-heteroaryl, -NR⁴⁸C(O)-heteroalicyklisk gruppe, en 4, 5- eller 6-leddet

15 cyklisk N-laktam, -NR⁴⁸(O)₂-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴⁸S(O)₂-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴⁸S(O)₂-aryl, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroaryl, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalicyklisk gruppe, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamid, NR⁴⁸R⁴⁹, (C₁₋₆)alkyl C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR^{54'}, (C₁₋₆)alkylNR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ og (C₁₋₆)alkylCOOR⁵⁴; hvor aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som

20 inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

R⁷ er valgt fra gruppen bestående av aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én

25 til tre like eller forskjellig halogenatomer eller med fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;

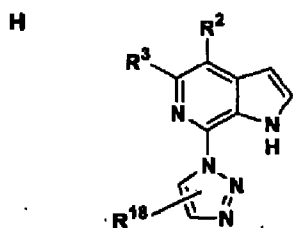
hvor for R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b} aryl er fenyl; heteroaryl er et mono- eller bicyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer for monocykliske systemer og opptil 10 atomer i et bicyklisk system, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; hvor heteroalicyklisk gruppe

30 er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

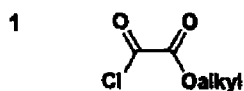
R⁸ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, (C₂-

- 6)alkenyl, (C₃₋₇)cykloalkenyl, (C₂₋₆)alkynyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₇)cykloalkenyl, (C₂₋₆)alkynyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én til seks like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til fem like eller
- 5 forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;
 R^{8a} er et medlem valgt fra gruppen bestående av aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; hvor hvert medlem uavhengig er eventuelt substituert med én til seks like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;
- 10 R^{8b} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl og fenyl;
 R⁴⁰ og R⁴¹ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av
- (a) hydrogen;
- (b) (C₁₋₆)alkyl eller (C₃₋₇)cykloalkyl substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen
- 15 F; og
- (c) (C₁₋₆)alkoksy, aryl, heteroaryl eller heteroalicyklisk gruppe; eller R⁴⁰ og R⁴¹ tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til danner et medlem valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, 4-NMe piperazin, piperidin, azepin og morfolin; og
- 20 hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; hvor for R⁴⁰ og R⁴¹ aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 6 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin,
- 25 azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin; forutsatt at når B er C(O)NR⁴⁰R⁴¹, er minst én av R⁴⁰ og R⁴¹ ikke valgt fra gruppene (a) eller (b);
- R⁴² og R⁴³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, allyl, (C₁₋₆)alkoksy, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; eller R⁴²
- 30 og R⁴³ tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til danner et medlem valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, 4-NMe piperazin,

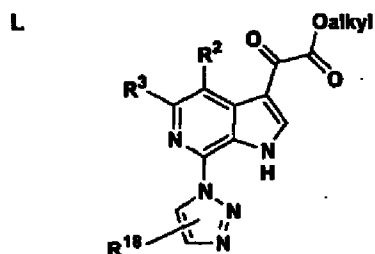
- piperidin, azepin og morfolin; og hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoksy, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen G; hvor for R⁴² og R⁴³ aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 6 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er et medlem valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;
- R⁴⁶ er valgt fra gruppen bestående av H, OR⁵⁷ og NR⁵⁵R⁵⁶;
- R⁴⁷ er valgt fra gruppen bestående av H, amino, halogen, fenyl og (C₁₋₆)alkyl;
- R⁴⁸ og R⁴⁹ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl og fenyl;
- R⁵⁴ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C₁₋₆)alkyl;
- R^{54'} er (C₁₋₆)alkyl;
- R⁵⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C₁₋₆)alkyl;
- R⁵⁶ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C₁₋₆)alkyl; og
- R⁵⁷ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl og fenyl,
- hvor A er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆alkoksy, aryl og heteroaryl; hvor nevnte aryl er fenyl eller naftyl; nevnte heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzoimidazolyl og benzotiazolyl; og nevnte aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller to like eller forskjellige medlemmer valgt fra gruppen bestående av amino, nitro, cyano, hydroksy, C₁₋₆alkoksy, -C(O)NH₂, C₁₋₆alkyl, -NHC(O)CH₃, halogen og trifluormetyl; og
- R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ og R¹⁶ er hver uavhengig H eller (C₁₋₆)alkyl som eventuelt kan være substituert med 1 til 3 like eller forskjellige halogenatomer; som omfatter å utsette forbindelse H som definert i krav 1 med strukturen



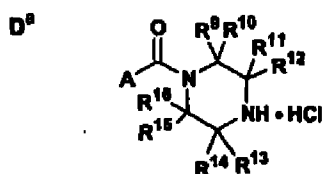
for en Grignard acyleringsreaksjon hvor syreklorid 1



omsettes med forbindelse H for å danne forbindelse L



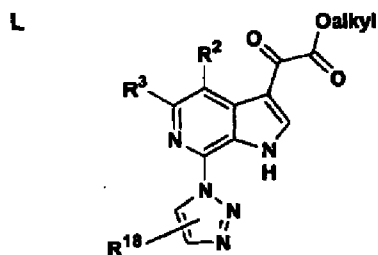
5 og omsetning av forbindelse L med en forbindelse D^a med strukturen



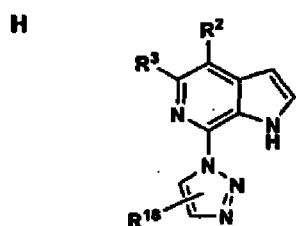
i nærvær av en organometallisk base for å danne forbindelse IIA.

- 10 Fortrinnsvis utføres Grignard acyleringsreaksjon i nærvær av C₂H₅MgCl i et organisk løsningsmiddel, 2-CH₃THF og organisk base,
hvor Grignard acyleringsreaksjon utføres ved en temperatur i området fra Ca. -40 til Ca. -50°C,
hvor i forbindelser IIA, L og H, R² er F og R³ er H og
- 15 hvor reaksjonen mellom forbindelse L og forbindelse D^a utføres ved en temperatur i området fra ca. -5 til ca. 5°C.

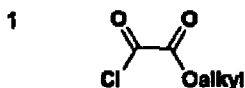
I et annet aspekt av oppfinnelsen er det gitt en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen L med strukturen



som omfatter å utsette forbindelse H med strukturen



for en Grignard acyleringsreaksjon hvor syreklorid 1



(hvor alkyl fortrinnsvis er CH₃)

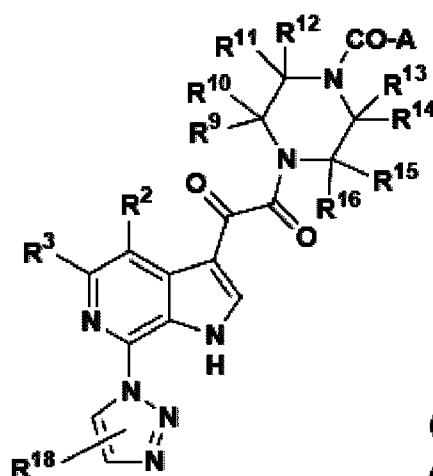
omsettes med forbindelse H for å danne forbindelse L,

hvor Grignard acyleringsreaksjonen utføres i nærvær av C₂H₅MgCl i et organisk løsningsmiddel, 2-CH₃THF og organisk base, så som pyridin, ved en temperatur i området fra ca. -50 til ca. 25°C, fortrinnsvis fra ca. -40 til ca. -50°C, og

hvor i forbindelsene L og H, R² er F, R³ er H og R¹⁸ er H eller alkyl.

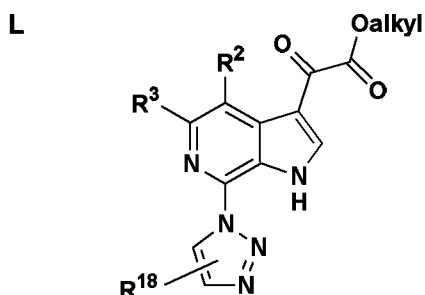
I tillegg, i henhold til foreliggende oppfinnelse er en fremgangsmåte gitt for fremstilling av forbindelse IIA som har strukturen

IIA

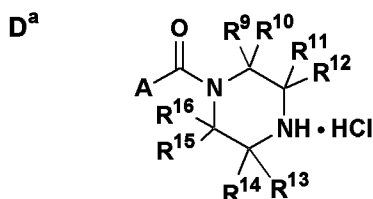


(R¹⁸ er fortrinnsvis H og A er fortrinnsvis fenyl)

som omfatter trinnet av å reagere forbindelse L, fremstilt med fremgangsmåten over



med en forbindelse D^a med strukturen



5

hvor A er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆alkoksy, aryl og heteroaryl; hvor nevnte aryl er fenyl eller naftyl; nevnte heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzoimidazolyl og benzotiazolyl; og nevnte aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller to like eller forskjellig medlemmer valgt fra gruppen bestående av amino, nitro, cyano, hydroksey, C₁₋₆alkoksy, -C(O)NH₂, C₁₋₆alkyl, -NHC(O)CH₃, halogen og trifluormetyl; og

10 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ og R¹⁶ er hver uavhengig H eller (C₁₋₆)alkyl som eventuelt kan være substituert med 1 til 3 like eller forskjellig halogenatomer;

i nærvær av en organometallisk base for å danne forbindelse IIA,

hvor reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra ca. -20 til ca. 50°C og

hvor i forbindelsene IIA og L, R² er F, R³ er H og R¹⁸ er H eller alkyl

20

Reaksjonen ovenfor blir fortrinnsvis utført ved en temperatur innen området fra omtrent -5 til ca. 5°C.

Også beskrevet er N-1 krystallinske formen av 1,2,3-triazolderivat II, hvor

25 krystallstrukturen er etablert ved enkel krystallanalyse (Tabellene 1 og 2) og bulk

egenskaper er karakterisert ved pulver røntgen diffraksjon (PXRD, Figur 5), differensiell scanning kalorimetri (DSC, Figur 6), termogravimetrisk analyse (TGA, Figur 7), som vil være beskrevet i detalj nedenfor. Andre teknikker så som fast fase nukleær magnetisk resonans (SSNMR), IR, Fourier Transformere-IR (FT-IR) og

5 Raman spektroskopi.

Også beskrevet er en stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II.

N-1 formen og den stabiliserte amorfe formen av 1,2,3-triazolderivat II beskrevet her

10 kan karakteriseres ved anvendelse av forskjellige teknikker, idet operasjonen er velkjent for fagfolk på området. Formene kan karakteriseres og skjeldnes ved anvendelse av enkel krystall røntgen diffraksjon, som er basert på enhetscelle målinger av en enkel krystall av en form ved en fiksert analytisk temperatur. En detaljert beskrivelse av enhetsceller er gitt i Stout & Jensen, x-Ray Structure

15 Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Kapittel 3. Alternativt, kan det unike arrangement av atomer i romlig forhold relasjon innenfor det krystallinske gitteret bli karakterisert i henhold til de observerte fraksjonerte atomkoordinatene. En annen måte å karakterisere den krystallinske strukturen er ved pulver røntgen diffraksjonsanalyse hvor den eksperimentelle eller observerte

20 diffraksjonsprofilen blir sammenlignet med den til det rene pulvermaterialet eller til en simulert profil oppnådd fra enkel krystall-røntgen bestemmelse.

Andre metoder for karakterisering av formen kan anvendes, så som fast-fase kjernemagnetisk resonans (SSNMR), IR, FT-IR, Raman, differensiell scanning kalorimetri, termogravimetrisk analyse og fuktighet-sorpsjon isotermer. Disse

25 parameteren kan også anvendes i kombinasjon for å karakterisere den gjeldende formen.

Også beskrevet er en stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II fremstilles ved flash inndampning av en løsning av Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II i et egnet løsningsmiddel karakteriseres ved et differensiell-scanning kalorimetri (DSC)

30 termogram hovedsakelig som vist i Figur 1.

I et annet aspekt, kan en stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II fremstilt ved flash inndampning av en løsning av Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II i et egnet

løsningsmiddel karakteriseres ved en observert pulver-røntgen diffraksjon (PXRD) mønster hovedsakelig som vist i Figur 2.

I et annet aspekt, kan en stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II fremstilles ved spray tørking av en løsning av Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II i et egnet

5 løsningsmiddel karakteriseres ved pulver-røntgen diffraksjonsmønster hovedsakelig som vist i Figur 3.

I enda et annet aspekt, kan en stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II

fremstilles ved spray tørking av en løsning av Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II i et egnet løsningsmiddel karakteriseres ved modulert differensiell-scanning-kalorimetri-

10 termogram (åpen panne) hovedsakelig som vist i Figur 4a.

I enda et annet aspekt, kan en stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II

fremstilles ved spray tørking av en løsning av Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II i et egnet løsningsmiddel karakteriseres ved modulert differensiell-scanning-kalorimetri-

termogram (forseglet panne) hovedsakelig som vist i Figur 4b.

15 Krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II kan karakteriseres ved enhets-celle parametere hovedsakelig lik følgende:

Celledimensjoner:

$$a = 39,2481(14)\text{\AA}$$

20 $b = 5,5577(2)\text{\AA}$

$$c = 21,8072(10)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 122,399(4)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

25 Spacegruppe C2/c

hvor den krystallinske form er på ca. 25°C

og enkel-krystalldata vist i Tabell 1.

Også beskrevet er krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II som kan

30 karakteriseres ved fraksjonert atomkoordinater hovedsakelig som listet opp i Tabell 2.

Også beskrevet er krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II som kan karakteriseres ved simulert og observert pulver røntgen-diffraksjonsmønstre hovedsakelig som vist i Figur 5.

Også beskrevet er krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II som kan
5 karakteriseres ved et pulver-røntgen-diffraksjon PXRD mønster som har de følgende 2θ verdier ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) $5,3 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $19,6 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$ og $23,0 \pm 0,1$.

Også beskrevet er krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II som kan karakteriseres ved en differensiell-scanning kalorimetri (DSC) termogram (åpen
10 panne) hovedsakelig som vist i Figur 6 som har et endoterm forløp ved ca. 279°C .

Også beskrevet er krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II som kan karakteriseres ved en termisk gravimetrisk analyse (TGA) kurve (åpen panne) som har et neglisjerbart vekttap opptil ca. 100°C hovedsakelig som vist i Figur 7.

Også beskrevet er krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II som kan
15 karakteriseres ved fuktighet-sorpsjons isoterm hovedsakelig som vist i Figur 8 som viser ca. 0,1% vektøkning i området fra ca. 25 til ca. 75% RH 25°C .

De forskjellige krystallinske former av 1,2,4-triazolderivat I er beskrevet i U.S. provisional application nr. 60/626,148 innlevert November 9, 2004.

20

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figur 1 viser et differensiell scanning kalorimetri (DSC) termogram av stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II fremstilt ved flash inndampning;

Figur 2 viser et observert pulver røntgen diffraksjonsmønster (PXRD) av stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II fremstilt ved flash inndampning;

25 Figur 3 viser en observert (eksperimentell ved $24 \pm 3^\circ\text{C}$) pulver røntgen diffraksjonsmønster av den stabiliserte amorfe formen av 1,2,3-triazolderivat II fremstilt ved spray tørking;

Figur 4a viser et differensiell scanning kalorimetri (DSC) termogram av stabilisert amorf 1,2,3-triazolderivat II (åpen panne) fremstilt ved spray tørking;

30 Figur 4b viser et differensiell kalorimetri (DSC) termogram av stabilisert amorf 1,2,3-triazolderivat II (forseglet panne) fremstilt ved spray tørking;

Figur 5 viser beregnet (simulert) (25°C) og representative observerte (eksperimentell ved romtemperatur) pulver røntgen-diffraksjonsmønstre ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) av krystallinsk Form N-1 krystaller av 1,2,3-triazolderivat II;

Figur 6 viser et representativt differensiell scanning kalorimetri (DSC) termogram av
5 formen N-1 krystaller av 1,2,3-triazolderivat II;

Figur 7 viser en representativ termogravimetrisk analyse (TGA) kurve av Form N-1 krystaller av 1,2,3-triazolderivat II; og

Figur 8 viser en representativ fuktighet-sorpsjons isotherm av Form N-1 krystaller av 1,2,3-triazolderivat II.

10

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Idet forbindelsene fremstilt gjennom fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha asymmetriske sentere og forekomme som blandinger av diastereomerene og enantiomerene omfatter fremgangsmåtene ifølge foreliggende
15 oppfinnelse de individuelle diastereoisomere og enantiomere formene av forbindelsene i tillegg til blandingene derav.

DEFINISJONER

Betegnelsen “C₁₋₆ alkyl” som anvendt her og i kravene (hvis ikke spesifisert på annen
20 måte) betyr lineære eller forgrenede alkylgrupper så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, amyl, heksyl.

“Halogen” angir klor, brom, jod eller fluor.

En “aryl” gruppe angir en helt karbon monocyklisk eller kondensert-ring polycyklisk (dvs. ringer som har felles i nabostilling par av karbonatomer) grupper som har et
25 fullstendig konjugert pi-elektronsystem. Eksempler, uten begrensning, av arylgrupper er fenyl, naphthalenyl og anthacenyl. Arylgruppen kan være substituert eller usubstituert. Når substituert er den substituerte gruppen(ene) fortrinnsvis én eller flere valgt fra alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tiohydroksy, tioaryloksy,
30 tiheteroaryloksy, tiheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl,

C-amido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido,

trihalogenmetyl, ureido, amino og $-NR^xR^y$, hvor R^x og R^y er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, cykloalkyl, aryl, karbonyl, C-karboksy, sulfonyl, trihalogenmetyl og, kombinert, en fem- eller seks-leddet heteroalicyklisk ring.

- 5 Som anvendt her, angir en “heteroaryl” gruppe en monocyklisk eller kondensert ring (dvs. ringer som har felles et i nabostilling par av atomer) gruppe som har i ringen(ene) én eller flere atomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel og, i tillegg, som har et fullstendig konjugert pi-elektron system. Hvis ikke annet er angitt, kan heteroarylgruppen være tilknyttet ved enten et karbon eller
- 10 nitrogenatom innen heteroarylgruppen. Det skal bemerkes at betegnelsen heteroaryl skal omfatte et N-oksid av opphavs heteroaryl hvis et slikt N-oksid er kjemisk mulig som kjent på området. Eksempler, uten begrensning, av heteroarylgrupper er furyl, tienyl, benzotienyl, tiazolyl, imidazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, benzotiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, pyranyl,
- 15 tetrahydropyranyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, kinoliny, isokinoliny, puriny, karbazolyl, benzoksazolyl, benzimidazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, diaziny, pyrazin, triazinyltriazol, tetrazinyl og tetrazolyl. Når substituert er den substituerte gruppen(ene) fortrinnsvis én eller flere valgt fra alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy,
- 20 tiohydroksy, tioaryloksy, tiheteroaryloksy, tiheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, C-amido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogenmetyl, ureido, amino og $-NR^xR^y$, hvor R^x og R^y er som definert ovenfor.

- Som anvendt her, angir en “heteroalicyklisk” gruppe en monocyklisk eller kondensert
- 25 ringgruppe som har i ringen(ene) én eller flere atomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel. Ringene kan også ha én eller flere dobbeltbindinger. Imidlertid, har ringene ikke et fullstendig konjugert pi-elektronssystem. Eksempler, uten begrensning, av heteroalicykliske grupper er azetidiny, piperidyl, piperazinyl, imidazolinyl, tiazolidinyl, 3-pyrrolidin-1-yl, morfolinyl, tiomorfolinyl og
- 30 tetrahydropyranyl. Når substituert er den substituerte gruppen(ene) fortrinnsvis én eller flere valgt fra alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tiohydroksy, tioalkoksy,

- tioaryloksy, tiheteroaryloksy, tiheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, tiokarbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, O-tiokarbamyl, N-tiokarbamyl, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogenmetansulfonamido, trihalogenmetansulfonyl, silyl, guanyl, guanidino,
- 5 ureido, fosfonyl, amino og $-NR^xR^y$, hvor R^x og R^y er som definert ovenfor.
- En "alkyl" gruppe angir et mettet alifatisk hydrokarbon omfattende lineære og forgrenete grupper. Fortrinnsvis, har alkylgruppen 1 til 20 karbonatomer (når et nummerisk område; f.eks. "1-20", er angitt her, betyr det at gruppen, i dette tilfellet alkylgruppen kan inneholde 1 karbonatom, 2 karbonatomer, 3 karbonatomer, etc.
- 10 opptil og omfattende 20 karbonatomer). Mer foretrukket, er det en alkyl med middels størrelse som har 1 til 10 karbonatomer. Mest foretrukket, er det en lavere alkyl som har 1 til 4 karbonatomer. Alkylgruppen kan være substituert eller usubstituert. Når substituert, er substituentgruppen(ene) fortrinnsvis én eller flere individuelt valgt fra trihalogenalkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy,
- 15 aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tihydroksy, tioalkoksy, tioaryloksy, tiheteroaryloksy, tiheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, tiokarbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, O-tiokarbamyl, N-tiokarbamyl, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogenmetansulfonamido, trihalogenmetansulfonyl og kombinert, en fem- eller
- 20 seks-leddet heteroalicyklisk ring.
- En "cykloalkyl" gruppe angir en helt-karbon monocyklisk eller kondensert ring (dvs. ringer som deler og i nabostilling par av karbonatomer) gruppe hvor én eller flere ringer ikke har et fullstendig konjugert pi-elektron system. Eksempler, uten begrensning, av cykloalkylgrupper er syklopropan, syklobutan, syklopentan, syklopenten, sykloheksan, sykloheksadien, sykloheptan, sykloheptatrien og
- 25 adamantan. En cykloalkylgruppe kan være substituert eller usubstituert. Når substituert, er substituentgruppen(ene) fortrinnsvis én eller flere individuelt valgt fra alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tihydroksy, tioalkoksy, tioaryloksy, tiheteroarylloksy,
- 30 tiheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, tiokarbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, O-tiokarbamyl, N-tiokarbamyl, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogen- metansulfonamido,

trihalogenmetansulfonyl, silyl, guanyl, guanidino, ureido, fosfonyl, amino og $\text{-NR}^x\text{R}^y$ med R^x og R^y som definert ovenfor.

En "alkenyl" gruppe angir en alkylgruppe, som definert her, bestående av minst to karbonatomer og minst én karbon-karbon dobbeltbinding.

- 5 En "alkynyl" gruppe angir en alkylgruppe, som definert her, bestående av minst to karbonatomer og minst én karbon-karbon trippelbinding.

En "hydroksy" gruppe angir en -OH gruppe.

En "alkoksy" gruppe angir både en -O-alkyl og en -O-cykloalkyl gruppe som definert her.

- 10 En "aryloksy" gruppe angir både en -O-aryl og en -O-heteroaryl gruppe, som definert her.

En "heteroaryloksy" gruppe angir en heteroaryl-O- gruppe med heteroaryl som definert her.

En "heteroalicykloksy" gruppe angir en heteroalicyklisk-O- gruppe med

- 15 heteroalicyklisk gruppe som definert her.

En "tiohydroksy" gruppe angir en -SH gruppe.

En "tioalkoksy" gruppe angir både en S-alkyl og en -S-cykloalkyl gruppe, som definert her.

- 20 En "tioaryloksy" gruppe angir både en -S-aryl og en -S-heteroaryl gruppe, som definert her.

En "tioheteroaryloksy" gruppe angir en heteroaryl-S- gruppe med heteroaryl som definert her.

En "tioheteroalicykloksy" gruppe angir en heteroalicyklisk-S- gruppe med heteroalicyklisk som definert her.

- 25 En "karbonyl" gruppe angir en -C(=O)-R gruppe, hvor R er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet gjennom et ringkarbon) og heteroalicyklisk gruppe (bundet gjennom et ringkarbon), som hver er definert her.

En "aldehyd" gruppe angir en karbonylgruppe hvor R er hydrogen.

- 30 En "tiokarbonyl" gruppe angir en -C(=S)-R gruppe, med R som definert her.

- En "Keto" gruppe angir en --CC(=O)C-- gruppe hvor karbon på en eller begge sider av C=O kan være alkyl, cykloalkyl, aryl eller en karbon av en heteroaryl eller heteroaliacyklisk gruppe.
- En "trihalogenmetankarbonyl" gruppe angir en $\text{Z}_3\text{CC(=O)--}$ gruppe med hvor nevnte Z er et halogenatom.
- En "C-karboksy" gruppe angir en --C(=O)O-R-- gruppe, hvor R" er som definert her.
- En "O-karboksy" gruppe angir en R"C(-O)O-- gruppe, med R" som definert her.
- En "karboksylsyre" gruppe angir en C-karboksygruppe hvor R" er hydrogen.
- En "trihalogenmetyl" gruppe angir en --CZ_3 , gruppe hvor Z er en halogengruppe som definert her.
- En "trihalogenmetansulfonyl" gruppe angir en $\text{Z}_3\text{CS(=O)}_2\text{--}$ gruppe med Z som definert ovenfor.
- En "trihalogenmetansulfonamido" gruppe angir en $\text{Z}_3\text{CS(=O)}_2\text{NR}^{\text{X}}\text{--}$ gruppe med Z og R^{X} som definert her.
- En "sulfinyl" gruppe angir en --S(=O)-R-- gruppe, med R" som definert her og, i tillegg, som kun en binding; dvs. --S(O)-- .
- En "sulfonyl" gruppe angir en $\text{--S(=O)}_2\text{R--}$ gruppe med R" som definert her og, i tillegg som kun en binding; dvs. $\text{--S(O)}_2\text{--}$.
- En "S-sulfonamido" gruppe angir en $\text{--S(=O)}_2\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, med R^{X} og R^{Y} som definert her.
- En "N-Sulfonamido" gruppe angir en $\text{R"S(=O)}_2\text{NR}_\text{X}\text{--}$ gruppe med R_X som definert her.
- En "O-karbamyl" gruppe angir en $\text{--OC(=O)NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ som definert her.
- En "N-karbamyl" gruppe angir en $\text{R}^{\text{X}}\text{OC(=O)NR}^{\text{Y}}$ gruppe, med R^{X} og R^{Y} som definert her.
- En "O-tiokarbamyl" gruppe angir en $\text{--OC(=S)NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ gruppe med R^{X} og R^{Y} som definert her.
- En "N-tiokarbamyl" gruppe angir en $\text{R}^{\text{X}}\text{OC(=S)NR}^{\text{Y}}\text{--}$ gruppe med R^{X} og R^{Y} som definert her.
- En "amino" gruppe angir en --NH_2 gruppe.
- En "C-amido" gruppe angir en $\text{--C(=O)NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ gruppe med R^{X} og R^{Y} som definert her.

- En "C-tioamido" gruppe angir en $-C(=S)NR^xR^y$ gruppe, med R^x og R^y som definert her.
- En "N-amido" gruppe angir en $R^xC(=O)NR^y$ - gruppe, med R^x og R^y som definert her.
- En cyklisk 4, 5 eller seks leddet ring N-laktam angir ringer med 4, 5 eller 6 atomer
- 5 inneholdende en enkel amidgruppe som to av ringenatomer som er bundet til opphavsmolekyl ved amidnitrogenet.
- En "ureido" gruppe angir en $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ gruppe med R^x og R^y som definert her og R^{y2} er definert som R^x og R^y .
- En "guanidino" gruppe angir en $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ gruppe, med R^x , R^y og R^{y2} som
- 10 definert her.
- En "guanyl" gruppe angir en $R^xR^yNC(=N)$ - gruppe, med R^x og R^y som definert her.
- En "cyano" gruppe angir en $-CN$ gruppe.
- En "silyl" gruppe angir en $-Si(R^x)_3$, med R^x som definert her.
- En "fosfonyl" gruppe angir en $P(=O)(OR^x)_2$ med R^x som definert her.
- 15 En "hydrazino" gruppe angir en $-NR^xNR^yR^{y2}$ gruppe med R^x , R^y og R^{y2} som definert her.
- Hvilke som helst to i nabostilling R grupper kan kombineres for å danne en ytterligere aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocyklisk ring kondensert til ringen som initielt bærer disse R grupper.
- 20 Det er kjent på området at nitrogenatomer i heteroarylsystemer kan være "som deltar i en heteroarylring dobbeltbinding" og dette angir formen av dobbeltbindinger i de to tautomere strukturene som omfatter fem-leddete ringheteroarylgrupper. Dette dikterer hvorvidt nitrogenene kan være substituert og som er velkjent for kjemikere på området. Beskrivelsen og kravene ifølge foreliggende oppfinnelse er basert på de
- 25 kjente generelle prinsippene for kjemisk binding. Det vil forstås at kravene ikke omfatter strukturer kjent å være ustabile eller ikke i stand til å eksistere basert på litteraturen.
- Fysiologisk akseptable salter og prodroge av forbindelser beskrevet her er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt"
- 30 som anvendt her og i kravene skal omfatte ikke toksiske baseaddisjonssalter. Egnede salter omfatter de avledet fra organiske og uorganiske syrer så som, uten begrensning, saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, eddiksyre,

vinsyre, melkesyre, sulfinsyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, sorbinsyre, akonitinsyre, salicylsyre, ftalsyre. Betegnelsen “farmasøytisk akseptabelt salt” som anvendt her er også ment å omfatte salter av sure grupper, så som et karboksylat, med slike motioner som ammonium, alkalimetallsalter, spesielt natrium eller kalium, 5 jordalkalimetallsalter, spesielt kalsium eller magnesium og salter med egnete organiske baser så som lavere alkylaminer (metylamin, etylamin, cykloheksylamin) eller med substituerte lavere alkylaminer (f.eks. hydroksyl-substituert alkylaminer så som dietanolamin, trietanolamin eller tris(hydroksymetyl)-aminometan) eller med baser så som piperidin eller morfolin.

10

FORKORTELSER

De følgende forkortelser, mesteparten av som er konvensjonelle forkortelser velkjent for fagfolk på området, blir anvendt i hele beskrivelsen ifølge oppfinnelsen og 15 eksemplene. Noen av forkortelsene anvendt er som følger:

t = time(er)
 rt = romtemperatur
 mol = mol
 mmol = millimol
 20 g = gram
 mg = milligram
 ml = milliliter
 TFA = Trifluoreddiksyre
 DCE = 1,2-dikloreten
 25 CH₂Cl₂ = Diklormetan
 TPAP = tetrapropylammoniumperrutenat
 THF = Tetrahydrofuran
 DEPBT = 3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on
 DMAP = 4-dimetylamino-pyridin
 30 P-EDC = Polymer båret 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid
 EDC = 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid
 DMF = *N,N*-dimetylformamid

- Hunig's Base = *N,N*-diisopropyletylamin
- DMA = dimetylacetamid
- AcOH = eddiksyre
- IPA = isopropylalkohol
- 5 PVP = Polyvinylpyrrolidon (Plasdon, Povidon)
- SDI = Spray tørket mellomprodukt
- PEG = Polyetylenglykol
- mCPBA = *meta*-klorperbenzosyre
- azaindol = 1*H*-pyrrolo-pyridin
- 10 4-azaindol = 1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin
- 5-azaindol = 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin
- 6-azaindol = 1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin
- 7-azaindol = 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin
- PMB = 4-metoksybenzyl
- 15 DDQ = 2, 3-diklor-5, 6-dicyano-1, 4-benzokinon
- OTf = Trifluormetansulfonoksy
- NMM = 4-metylmorfolin
- PIP-COPh = 1-benzoylpiperazin
- NaHMDS = Natriumheksametyldisilazid
- 20 EDAC = 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid
- TMS = Trimetylsilyl
- DCM = Diklormetan
- DCE = Dikloretan
- MeOH = Metanol
- 25 THF = Tetrahydrofuran
- EtOAc = Etylacetat
- LDA = Litiumdiisopropylamid
- TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametylpiperidinyllitium
- DME = Dimetoksyetan
- 30 DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid
- HOBT = 1-hydroksybenzotriazol
- CBZ = Benzyloksykarbonyl

PCC = Pyridiniumklorchomat

Me = Metyl

Ph = Fenyl

5

KRYSTALLINSKE FORMER

Også beskrevet er krystallinsk Form N-1 og stabilisert amorf form av 1,2,3-triazolderivat II.

Som anvendt her angir “polymorf” krystallinske former som har samme kjemiske sammensetning, men forskjellige romlige arrangements av molekylene, atomer
10 og/eller ioner som danner krystallen.

Som anvendt her angir “solvat” en krystallinsk form av et molekyl og/eller ioner som videre inneholder molekyler av et løsningsmiddel eller løsningsmidler innført i krystallinsk struktur. Løsningsmiddel molekyler i solvatet kan være tilstede i et jevnt arrangement og/eller et ikke-ordnet arrangement. Solvatet kan inneholde enten en
15 støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde av løsningsmiddelmolekyler. For eksempel kan et solvat med en ikke-støkiometrisk mengde av

løsningsmiddelmolekyler resultere fra partielt tap av løsningsmiddel fra solvatet. Prøver av de krystallinske former kan gis med hovedsakelig ren fase homogenitet, som indikerer tilstedeværelsen av en dominant mengde av en enkel krystallinsk form
20 og eventuelt mindre mengder av én eller flere andre krystallinske former.

Tilstedeværelsen av mer enn én krystallinsk form i en prøve kan bestemmes ved teknikker så som pulver røntgen diffraksjon (PXRD) eller fast fase kjernemagnetisk resonans spektroskopi (SSNMR). For eksempel kan tilstedeværelsen av ekstra topper ved sammenligning av et eksperimentelt målt PXRD mønster med et simulert PXRD
25 mønster indikere mer enn én krystallinsk form i prøven. Simulert PXRD kan beregnes fra enkel krystall røntgen data (se Powder Diffraction Simulation and Structure Display, Materials Data Inc., Livermore, California, USA, 2001). Fortrinnsvis, har den krystallinske formen hovedsakelig ren fase homogenitet som angitt med mindre enn 10%, fortrinnsvis mindre enn 5 % og mer foretrukket mindre enn 2 % av det
30 totale toppområdet i det eksperimentelt målte PXRD mønster som oppstår fra de ekstra toppene som er fraværende fra det simulerte PXRD mønsteret. Mest foretrukket er en krystallinsk form som har hovedsakelig ren fase homogenitet med mindre enn 1% av

det totale toppområdet i det eksperimentelt målte PXRD mønster som oppstår fra ekstra topper som er fraværende fra simulert PXRD mønster.

- Prosedyrer for fremstilling av krystallinske former er kjent på området. De krystallinske formene kan fremstilles ved en rekke metoder, omfattende for eksempel
- 5 krystallisering eller omkrystallisering fra et egnet løsningsmiddel, sublimering, vekst fra en smelte, fast fase transformasjon fra en annen fase, krystallisering fra et superkritisk fluid og jet spraying. Teknikker for krystallisering eller omkrystallisering av krystallinske former fra en løsningsmiddelblanding omfatter for eksempel avdampning av løsningsmidlet, reduksjon av temperaturen på
- 10 løsningsmiddelblandingen, krystall såing av en supermettet løsningsmiddelblanding av molekylet og/eller saltet, frysetørking av løsningsmiddelblandingen og tilsetning av antiløsningsmidler (motløsningsmidler) til løsningsmiddelblandingen. Høy throughput krystalliseringsteknikker kan anvendes for å fremstille krystallinske former omfattende polymorfer.
- 15 Krystaller av medikamenter, omfattende polymorfer, fremstillingsmetoder og karakterisering av medikamentkrystaller er beskrevet i *Solid-State Chemistry av Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer og J.G. Stowell, 2. Ed., SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

For krystalliseringsteknikker som anvender løsningsmiddel, er valg av løsningsmiddel eller løsningsmidler typisk avhengig av én eller flere faktorer, så som oppløselighet

20 av forbindelsen, krystalliseringsteknikk og damptrykket på løsningsmidlet.

Kombinasjoner av løsningsmidler kan anvendes, for eksempel kan forbindelsen solubiliseres i et første løsningsmiddel, hvilket gir en løsning, fulgt av tilsetning av et antioppløsningsmiddel for å redusere oppløseligheten av forbindelsen i løsningen og,

25 hvilket gir dannelsen av krystaller. Et antioppløsningsmiddel er et løsningsmiddel hvor forbindelsen har lav oppløselighet. Egnede løsningsmidler for fremstilling av krystaller omfatter polare og upolare løsningsmidler.

I én metode for å fremstille krystaller, blir 1,2,3-triazolderivat II eller et salt derav suspendert og/eller omrørt i et egnet løsningsmiddel, hvilket gir en oppslemning, som

30 kan oppvarmes for å fremme oppløsning. Betegnelsen "oppslemning", som anvendt her, betyr en mettet løsning av Forbindelse II eller et salt derav, som også kan inneholde en ytterligere mengde av forbindelse II eller salt derav, hvilket gir en

heterogen blanding av Forbindelse II eller salt derav og et løsningsmiddel ved en gitt temperatur. Egnede løsningsmidler i dette henseende omfatter for eksempel polare, aprotiske løsningsmidler og polare protiske løsningsmidler og blandinger av to eller flere av disse som beskrevet her.

5 Podekrystaller kan tilsettes til hvilken som helst krystalliseringsblanding for å fremme krystallisering. Som kjent for fagfolk, blir såing anvendt som en metode for å kontrollere veksten av en spesiell krystallinsk form eller som en metode for å kontrollere partikkelstørrelsesdistribusjonen av det krystallinske produktet. Følgelig, avhenger beregning av mengden av såkorn som er nødvendig av størrelsen av frøet
10 tilgjengelig og den ønskede størrelsen av et gjennomsnittlig produkt partikkel som beskrevet, for eksempel i "Programmed cooling of batch crystallizers," J.W. Mullin og J. N'yvlt, *Chemical Engineering Science* (1971) 26:369-377. Generelt, er frø med liten størrelse nødvendig for å effektivt kontrollere veksten av krystaller i batchen. Frø med liten størrelse kan dannes ved sikting, maling eller mikronisering av større
15 krystaller eller ved mikro-krystallisering av løsninger. Man må være forsiktig slik at maling eller mikronisering av krystaller ikke resulterer i noen som helst forandring i krystalliniteten til den ønskede krystallform (dvs. forandring til amorf eller til en annen polymorf).

En avkjølt blanding kan bli filtrert under vakuum og de isolerte faste stoffer kan
20 vaskes med et egnet løsningsmiddel, så som kaldt omkrystalliseringsløsningsmiddel og tørket under en nitrogen strøm, hvilket gir den ønskede krystallinske formen. Det isolerte faste stoffer kan analyseres ved en egnet spektroskopisk eller analytisk teknikk, så som SSNMR, IR, FT-IR, Raman, DSC, PXRD eller lignende, for å sikre dannelse av den foretrukne krystallinske formen av produktet. Den resulterende
25 krystallinske formen blir typisk produsert i en mengde på større enn ca. 70 vekt % isolert utbytte, men fortrinnsvis større enn 90 vekt % basert på vekten til 1,2,3-triazolderivat II opprinnelig anvendt i krystalliseringsprosedyren. Produktet kan bli ko-malt eller passert gjennom en mesh sikt for å avklumpe produktet, hvis nødvendig. Krystallinske former kan fremstilles direkte fra reaksjonsmediet av det endelige
30 prosessstrinnet for fremstilling av 1,2,3-triazolderivat II. Dette kan oppnås, for eksempel ved anvendelse av i det endelige prosessstrinnet et løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler hvor i fra 1,2,3-triazolderivat II kan bli krystallisert.

Alternativt, kan krystallinske former oppnås ved inndampning, ved destillasjon eller løsningsmiddel tilsetningsteknikker. Egnede løsningsmidler for dette formålet omfatter hvilke som helst av de løsningsmidler beskrevet her, omfattende protiske polare løsningsmidler så som alkoholer og aprotiske polare løsningsmidler så som ketoner.

Ved generell rettleddning kan reaksjonsblandingen bli filtrert for å fjerne eventuelle uønsket urenheter, uorganiske salter, fulgt av vasking med reaksjons- eller krystallisering løsningsmiddel. Den resulterende løsningen kan konsentreres for å fjerne overskudd av løsningsmiddel eller gassformige bestanddeler. Hvis destillering blir anvendt, kan den ultimate mengden av destillat oppsamlet variere, avhengig av prosessfaktorer omfattende for eksempel karstørrelse, omrøringsevne. Ved generell rettleddning kan reaksjonsløsningen bli destillert til omtrent {fraksjon (1/10)} av det opprinnelige volumet før løsningsmiddelerstatning blir utført. Reaksjonen kan bli tatt prøver av og undersøkt for å bestemme grad av reaksjonen og vekt % produkt i henhold til standard prosesseteknikker. Om ønsket, kan ytterligere reaksjonsløsningsmiddel tilsettes eller fjernes for å optimalisere reaksjonskonsentrasjonen. Fortrinnsvis, blir den endelige konsentrasjonen regulert til ca. 50 vekt % hvorpå en oppslemning typisk fremkommer.

Det kan være foretrukket å tilsette løsningsmidler direkte til reaksjonskaret uten destillering av reaksjonsblandingen. Foretrukne løsningsmidler for dette formålet er de som tilslutt deltar i det krystallinske gitteret som beskrevet ovenfor i forbindelse med løsningsmiddelutvekslingen. Selv om den endelige konsentrasjonen kan variere avhengig av den ønskede renheten, gjenvinning, den endelige konsentrasjonen av 1,2,3-triazolderivat II i løsning er fortrinnsvis ca. 4% til ca. 7%. Reaksjonsblandingen kan bli omrørt etter løsningsmiddeltilsetning og samtidig oppvarmet. Ved illustrasjon, kan reaksjonsblandingen bli omrørt i ca. 1 time mens den blir oppvarming til ca. 70°C. Reaksjonen blir fortrinnsvis filtrert varm og vasket med enten reaksjonsløsningsmidlet, løsningsmidlet tilsatt eller en kombinasjon derav. Podekrystaller kan tilsettes til hvilken som helst krystalliseringsløsning for å initiere krystalliseringen.

De forskjellige formene beskrevet her kan være adskillbare fra hverandre gjennom anvendelse av forskjellige analytiske teknikker kjent for en fagmann på området.

Slike teknikker omfatter, men er ikke begrenset til, fast fase kjernemagnetisk resonans (SSNMR) spektroskopi, IR, FT-IR, Raman, røntgen pulverdiffraksjon (PXRD), differensiell scanning kalorimetri (DSC) og/eller termogravimetrisk analyse (TGA). Fagfolk på området vil forstå at et røntgen-diffraksjonsmønster kan oppnås med en

5 målefeil som er avhengig av anvendte målebetingelser. Spesielt er det generelt kjent at intensiteter i et røntgen-diffraksjonsmønster kan fluktuere avhengig av målebetingelser anvendt og form eller morfologi og orienteringen av krystallen. Det skal videre forstås at de relative intensiteter også kan variere avhengig av forsøksbetingelser og, følgelig, nøyaktig intensitetsstørrelse skal ikke bli tatt med i

10 betraktning. I tillegg, er en målefeil av diffraksjonsvinkelen for et konvensjonelt røntgen diffraksjonsmønster typisk ca. 0,2% eller mindre, fortrinnsvis ca. 0,1% (som beskrevet nedenfor) og slik grad av målefeil må tas i betraktning som vedrørende ovennevnte diffraksjonsvinkler. Følgelig, skal det forstås at krystallformer av foreliggende oppfinnelse ikke er begrenset til krystallformer som gir røntgen-

15 diffraksjonsmønstre fullstendig identiske med røntgen-diffraksjonsmønstre vist i ledsagende Figurer beskrevet her. Hvilken som helst eller alle krystallformer som gir røntgen diffraksjonsmønstre hovedsakelig identiske med de beskrevet i de ledsagende Figurer faller innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. Evnen til å bestemme vesentlige identiteter av røntgen-diffraksjonsmønstre kjent for en fagmann

20 på området.

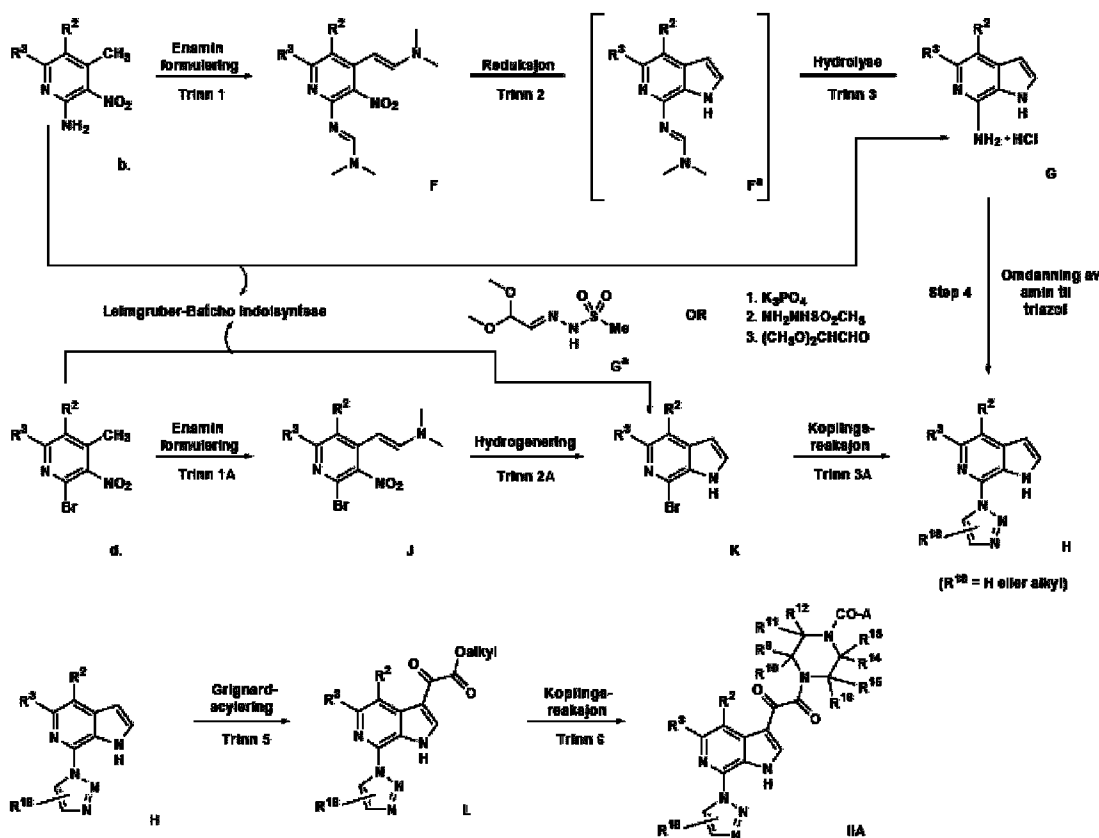
NYE PROSESSER

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for fremstilling av 1,2,4-triazolderivat IIA er vist i detalj i Skjema II.

25 Sekvensen av reaksjoner i Skjema II viser en generell organisering av trinnene fra utgangsmaterialet b. til det endelige trinnet hvilket resulterer i 1,2,3-triazolderivat IIA (eller II) (Skjema II). Som vist nedenfor, kan hvert av trinnene omfatte en rekke reaksjonsbetingelser for å oppnå det ønskede produktet. Dette er videre vist i arbeidseksempler angitt nedenfor.

SKJEMA II

Syntetisk rute for Forbindelsene II og IIA



Med henvisning til Skjema II, er en Leimgruber-Batcho indolsyntese beskrevet i

- 5 Trinn 1, 2 og 3. Således, i Trinn 1, blir forbindelse b. underkastet enamindannelse hvor forbindelse b blir blandet med et organisk løsningsmiddel så som N,N-

dimetylformamid (DMF) og DMF-dimetylacetal c. $\left(\begin{array}{c} H_3CO \\ H_3CO \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{array} \right)$ ved

- anvendelse av et molart forhold av acetal c:forbindelse b innen området fra ca. 3,5:1 til ca. 5:1, fortrinnsvis fra ca. 3,75:1 til ca. 4:1. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet
10 til en temperatur innen området fra ca. 110 til ca. 130°C og avdestillering av de flyktige stoffene for å danne forbindelse F. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til en temperatur innen området fra ca. 5 til ca. 15°C, vann blir tilsatt og etter omrøring, blir forbindelse F gjenvunnet.

- I Trinn 2, blir forbindelse F cyclisert via en reduksjonsreaksjon for å danne
15 forbindelse F^a. Reduksjonen blir utført i nærvær av platina på karbon (tilgjengelig som CP126 katalysator, Escat 261 eller Escat 160 - Englehard Industries), selv om en

rekke katalysatorer er anvendelige i slik reduksjon omfattende palladium over karbon (Pd/C), Pd-C, Zn, Fe eller natriumditionat. Reduksjonen blir utført under hydrogen (H₂) trykk i et område fra ca. 15 til ca. 60 psi ved en temperatur innen området fra ca. 15 til ca. 35°C.

- 5 Forbindelse F^a blir dannet og som blir behandlet med syre så som saltsyre for å hydrolysere forbindelse F^a og danne aminforbindelse G HCl salt (Trinn 3).
I Trinn 4, blir aminforbindelse G HCl salt omdannet til 1,2,3-triazolderivat H ved behandling av forbindelse G HCl salt med en base så som K₃PO₄, metylsulfonylhydrazid, et organisk løsningsmiddel så som acetonitril og 2,2-dimetoksyacetaldehyd i vann. Utvikling av aminforbindelse G HCl salt til 1,2,3-triazolderivat H blir utført ved anvendelse av et molart forhold av K₃PO₄ til forbindelse G HCl saltet innen området fra ca. 0,5:1 til ca. 2:1, fortrinnsvis fra ca. 1,0:1 til ca. 1,1:1, et molart forhold av metylsulfonylhydrazid:forbindelse G HCl salt innen området fra ca. 1,0:1 til ca. 2,5:1, fortrinnsvis fra ca. 1,4:1 til ca. 1,7:1 og et
- 10 dimetoksyacetaldehyd:forbindelse G HCl salt innen området fra ca. 1,0:1 til ca. 2,2:1, fortrinnsvis fra ca. 1,2:1 til ca. 1,4:1, ved en temperatur innen området fra ca. 30 til ca. 130°C, fortrinnsvis fra ca. 50 til ca. 80°C.
- Som sett i Skjema II, kan 1,2,3-triazolderivat H også fremstilles ved å starte med forbindelse d. En Leimgruber-Batcho indolsyntese er beskrevet i Trinn 1A og 2A. I
- 20 Trinn 1A, blir forbindelse d. omdannet via enamindannelse til forbindelse J hvor forbindelse d. blir behandlet med en organisk base så som litiummetoksid (ved anvendelse av et molart forhold av base:forbindelse d. innen området fra ca. 0,05:1 til ca. 0,15:1), et organisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid (DMF) og

DMF-dimetylacetal c. $\left(\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO} \\ \text{H}_3\text{CO} \end{array} \right) \text{C} = \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ved anvendelse av et molart forhold av

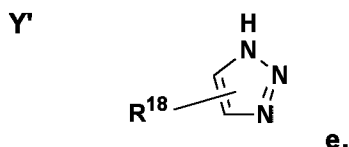
25 acetal c:forbindelse d innen området fra ca. 3:1 til ca. 8:1. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til en temperatur innen området fra ca. 80 til ca. 85°C. Forbindelse J blir derved dannet.

- I Trinn 2A, blir forbindelse J cyclisert via en reduksjonsreaksjon ved anvendelse av hvilken som helst av katalysatorene og reaksjonsbetingelsene angitt ovenfor med
- 30 hensyn til Trinn 2 i Skjema II hvor forbindelse F blir cyclisert til forbindelse F'.

Imidlertid, blir reduksjon av forbindelse J til forbindelse K utført ved en temperatur innen området fra ca. 25 til ca. 50°C.

I Trinn 3A blir forbindelse K latt gjennomgå en koblingsreaksjon hvor forbindelse K blir behandlet med en base så som K_2HPO_4 , en kobberkatalysator så som Cu_2O og

5 1,2,3-triazol Y'.

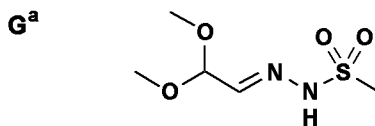


hvor R^{18} er H eller alkyl og reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved en temperatur innen området fra ca. 120 til ca. 160°C for å danne 1,2,3-triazolderivat H.

Koblingsreaksjonen blir utført ved anvendelse av et molart forhold av

10 base:forbindelse K innen området fra ca. 0,8:1 til ca. 1,2:1, fortrinnsvis fra ca. 0,9:1 til ca. 1,1:1, et molart forhold av Cu_2O :forbindelse K innen området fra ca. 0,1:1 til ca. 1,0:1, fortrinnsvis fra ca. 0,15:1 til ca. 0,25:1 og et molart forhold av 1,2,3-triazol e:forbindelse K innen området fra ca. 10:1 til ca. 30:1, fortrinnsvis fra ca. 13:1 til ca. 18:1.

15 Forbindelse H kan også fremstilles ved omsetning av forbindelse G^a



med nøytralisert forbindelse G og K_2HPO_4 (kaliumfosfat, dibasisk) i nærvær av organiske løsningsmidler som dimetylacetamid/acetonitril/etylacetat. Når reaksjonen ovenfor blir utført vil forbindelse G^a anvendes i et molart forhold til forbindelse G

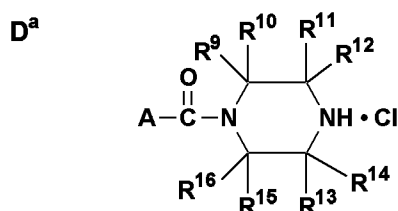
20 innen området fra ca. 1,5:1 til ca. 1,2:1, fortrinnsvis fra ca. 1,2:1 til ca. 1,3:1 og K_2HPO_4 vil anvendes i et molart forhold til forbindelse G innen området fra ca. 1,4:1 til ca. 1:1, fortrinnsvis fra ca. 1,2:1 til ca. 1,3:1.

I Trinn 5, blir forbindelse H underkastet en Grignard-acylering hvor forbindelse H blir blandet med et organisk løsningsmiddel så som 2-metyltetrahydrofuran

25 (2-MeTHF) eller en blanding av toluen:metylenklorid (1:2 til 2:1, fortrinnsvis 2:1), den resulterende suspensjonen blir avkjølt til en temperatur innen området fra omtrent -5 til omtrent -15°C og den avkjølte oppslemning blir behandlet med en løsning av et Grignard-reagens så som $C_2H_5\text{ mgCl}$ i THF (molart forhold Grignard:THF fra ca. 2:1 til ca. 2,5:1, fortrinnsvis 2,2:1) (molart forhold av $C_2H_5\text{ mgCl}$:forbindelse H innen

området fra ca. 3,4:1 til ca. 4:1, fortrinnsvis fra ca. 3,5:1 til ca. 3,6:1) mens man opprettholder temperaturen innen området fra omtrent -15°C til ca. 0°C. Organisk base så som pyridin, pikolin eller lutidin blir satt til reaksjonsblandingen i et molart forhold til substrat H innen området fra ca. 0,5:1 til ca. 1,5:1. Reaksjonen blir avkjølt
 5 til en temperatur fra omtrent -40°C til omtrent -50°C og metylkloroksoacetat blir tilsatt (molart forhold av syreklorid:substrat H innen området fra ca. 3,4:1 til ca. 5:1, fortrinnsvis fra ca. 3,5:1 til ca. 4:1) mens man opprettholder den indre temperaturen innen området fra omtrent -50°C til omtrent -40°C. Reaksjonen blir oppvarmet til en temperatur innen området fra omtrent -15 til omtrent -5°C og forbindelse L blir
 10 gjenvunnet.

I Trinn 5, blir forbindelse L deretter koblet med piperazin-derivat D^a



ved anvendelse av et molart forhold av D^a:L innen området fra ca. 1,3:1 til ca. 1,1:1, fortrinnsvis fra ca. 1,22:1 til ca. 1,1:1, en organisk base så som natrium *t*-butoksid,
 15 kalium *t*-butoksid eller litium *t*-butoksid (molart forhold base til L innen området fra ca. 2,5:1 til ca. 3,1:1) blir tilsatt og reaksjonsblandingen blir omrørt ved en temperatur innen området fra ca. 15 til ca. 22°C og deretter avkjølt til omtrent -5°C til ca. 5°C. Forbindelsen II blir dannet og kan omkrystalliseres som beskrevet nedenfor og i eksemplene.

20 Utgangsmaterialene, b. og d. i Skjema II, er kjent på området.

1,2,3-triazolderivat IIA produsert som beskrevet ovenfor (hvor R¹⁸ er H, R² er F, R³ er H, R⁹ til R¹⁶ er H og A er fenyl, forbindelse II) er i form av Form N-1 krystaller som er karakterisert som beskrevet ovenfor.

Den krystallinske N-1 formen av 1,2,3-triazolderivat II blir oppnådd ved
 25 recrystallisering eller oppslemning av 1,2,3-triazolderivat II (så som P-2 formen eller P-6 formen av 1,2,3-triazolderivat II) i et egnet løsningsmiddel, fortrinnsvis en blanding av etanol og vann i et volum/volum forhold etanol:vann innen området fra ca. 6:1 til ca. 1:1, fortrinnsvis fra ca. 4:1 til ca. 2:1. Omkrystallisering eller oppslemning i andre løsningsmidler så som (1) vandig acetonitril eller (2) acetonitril,

metanol og diklormetan (så som hvor utgangsmaterialet har P-6 formen) eller (3) isopropylalkohol (så som hvor utgangsmaterialet har P-2 form) eller (4) blandinger av løsningsmidler inneholdende diklormetan, metanol, etanol, isopropylalkohol og/eller acetonitril kan også anvendes for å produsere krystallinsk Form N-1 materiale.

Den krystallinske N-1 formen av 1,2,3-triazolderivat II kan også oppnås ved oppvarmning av P-2 formen av 1,2,3-triazolderivat II til en temperatur på ca. 265°C (ved ca. 10°C/min) og avkjøling til romtemperatur.

P-2 formen av 1,2,3-triazolderivat II kan fremstilles ved krystallisering av rå 1,2,3-triazolderivat II med metanol eller ved krystallisering av rå 1,2,3-triazolderivat II med metanol fulgt av kromatografi på silikagel ved anvendelse av heksan/etylacetat/triklormetan og metanol.

P-6 formen av 1,2,3-triazolderivat II kan fremstilles ved krystallisering av rå 1,2,3-triazolderivat II med metanol fulgt av kromatografi av silikagel ved anvendelse av heksan/etylacetat/diklormetan/metanol.

Den krystallinske N-1 Formen av 1,2,3-triazolderivat II kan omdannes til en foretrukket stabilisert amorf form som kan fremstilles i henhold til foreliggende oppfinnelse ved flash inndampning eller spray tørking eller hvilke som helst andre teknikker derav.

I henhold til foreliggende oppfinnelse, blir den stabiliserte amorfe formen av 1,2,3-triazolderivat II fremstilt ved solubilisering eller oppslemning eller suspendering av en blanding av Form N-1 og stabilisator i et passende løsningsmiddelsystem, oppvarmning av den resulterende blandingen til en temperatur for å bevirke solubilisering og utsette den resulterende løsningen for flash inndampning for å danne den ønskede stabiliserte amorfe formen av 1,2,3-triazolderivat II.

Den resulterende stabilisert amorfe formen av 1,2,3-triazolderivat II vil ha forbedret oppløselighet over utgangs Form N-1 og vil ha forbedret oral biotilgjengelighet.

Stabilisatoren anvendt for å danne den stabiliserte amorfe formen av 1,2,3-triazolderivat II vil virke slik at den hemmer omdannelsen av den amorfe formen tilbake til den krystallinske N-1 formen. Eksempler på stabiliseringsmidler egnede for anvendelse her omfatter, men er ikke begrenset til, polyvinylpyrrolidon (PVP), PVP-vinylacetatkopolymer eller PVP-vinylacetatkopolymer og d- α -tocopheryl

polyetylenglykol 1000 succinat (TPGS). Imidlertid, kan amorft 1,2,3-triazolderivat II stabiliseres av andre tilsetningsmidler så som hydroksypropylcellulose (HPC), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) eller hvilke som helst andre farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

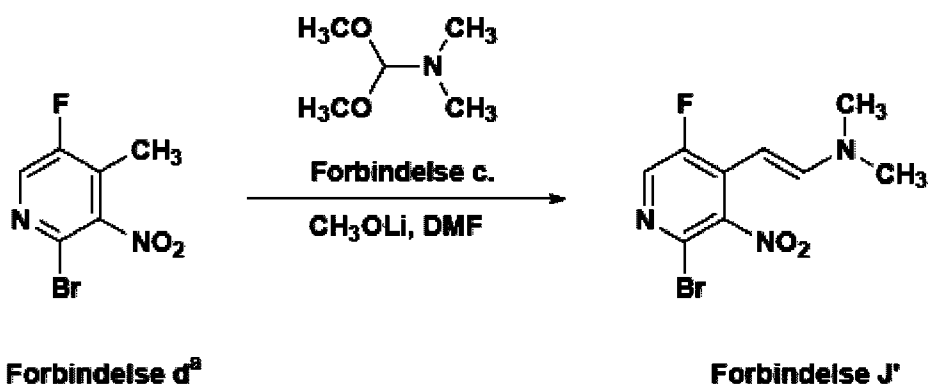
- 5 De følgende Eksempler er illustrative for foreliggende oppfinnelse.

EKSEMPLER

EKSEMPEL 1

10

Fremstilling av Forbindelse J' fra Forbindelse d^a



15

Forbindelse d^a (800 g, 3,404 mol), litiummetoksid (12,9 g, 0,34 mol) og DMF (5,6 L) ble ladet til en inert 20L Korzun reaktor. Deretter ble DMF-dimetylacetal c. (2,02 kg, 17,1 mol) tilsatt. Den resulterende homogene løsningen ble oppvarmet til 80-85°C og holdt ved denne temperaturen inntil HPLC analysen av den rå reaksjonsblandingen viste at mindre enn 0,5 relativt område prosent (RAP) av forbindelse d^a var igjen.

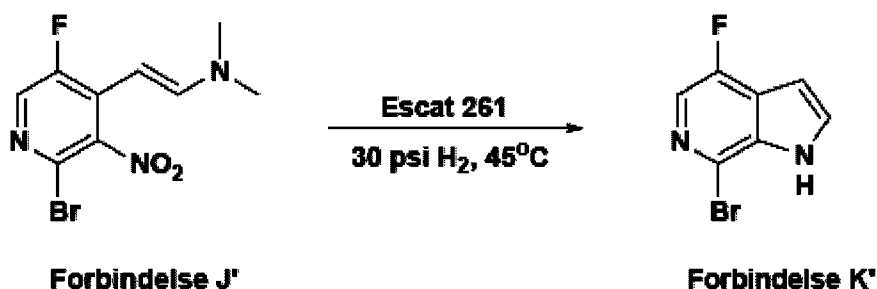
20

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 5-10°C. Vann (9 L) ble ladet til reaktoren som opprettholder temperaturen under 45°C. Den resulterende oppslemningen ble avkjølt til 0-5°C og holdt ved denne temperaturen i 1 time. Krystallene ble oppsamlet via filtrering. Kaken ble vasket med avionisert vann (6 L) og tørket ved 45°C under vakuum, hvilket gir J' som et lysebrunt, fast stoff (890 g, 90%, HPLC AP 98,1). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ8,02 (d, J_{F-H} = 4,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 13,0 Hz, J_{F-H} = 1,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,14 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ153,9 (d, J_{F-C} = 255 Hz), 151,6, 151,4, 141,9, 136,4 (d, J_{F-C} = 27 Hz), 131,0 (d, J_{F-C} = 15 Hz), 126,1 (d, J_{F-C} = 2 Hz), 78,8.

25

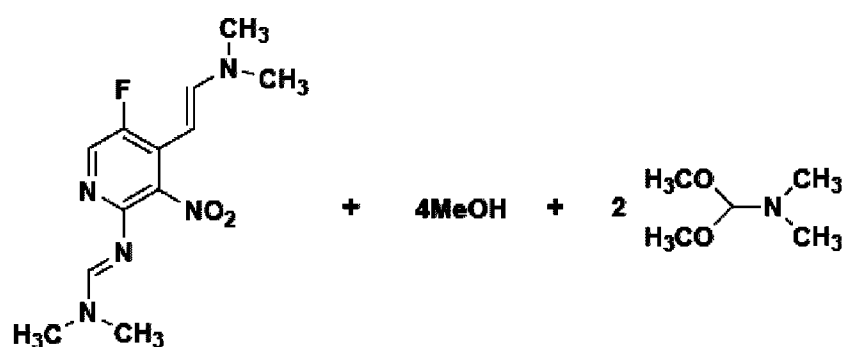
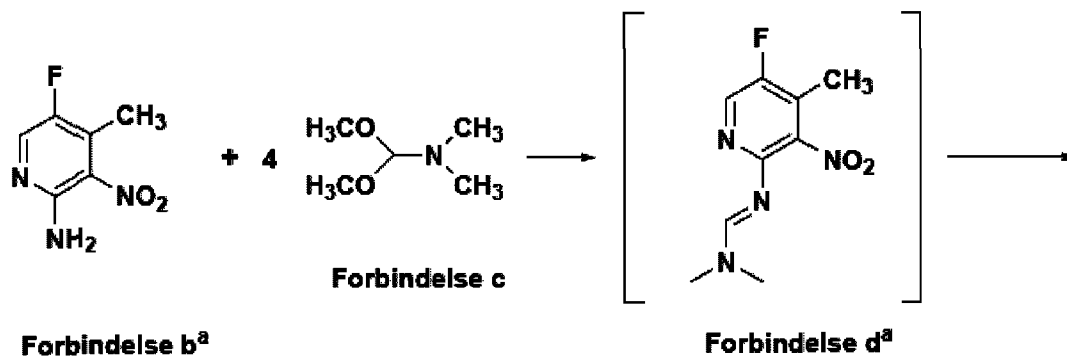
EKSEMPEL 2

Fremstilling av Br,F-Azaindol, Forbindelse K' fra Forbindelse J' (Eksempel 1)



- 5 Forbindelse J' (450 g, 1,557 mol), Escat 261 katalysator (Pt/C) (90,0 g, 20 vekt% i vann) og THF (3,6 L) ble ladet til en inert 5-liter hydrogeneringsreaktor. Den resulterende oppslemningen fikk agitere ved omgivelsestemperatur i 1 time. Hydrogen ble satt til et endelig trykk på 30 psi. Reaktoren ble forsiktig oppvarmet til 45°C og holdt ved denne temperaturen inntil reaksjonen ble bestemt å være
- 10 fullstendig ved utførende HPLC analyse. Katalysatoren ble fjernet via filtrering og kaken vasket med THF (0,36 L). Løsningen ble konsentrert til minimum agiteringsvolum via destillering under redusert trykk. Aceton ble ladet til reaktoren for å bringe det totale volumet til 5,4 L. Acetonløsningen ble oppvarmet like til tilbakesløp og vann (3,5 L) ble tilsatt som opprettholder temperaturen mellom 50-
- 15 55°C. Den resulterende oppslemningen ble avkjølt til 0-5°C over en 1 tidsperiode og holdt ved denne temperaturen i 1 time. Krystallene ble oppsamlet via filtrering, vasket med avionisert vann og avvannet i 1 time. Kaken ble tørket ved 40°C under vakuum, hvilket gir K' som et gråhvitt, fast stoff (580 g, 87% utbytte, HPLC AP 99,5). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ7,94 (d, J_{F-H} = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,0
- 20 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO) δ153,3 (d, J_{F-C} = 252 Hz), 133,7 (d, J_{F-C} = 9 Hz), 131,1, 123,6 (d, J_{F-C} = 25 Hz), 122,8 (d, J_{F-C} = 21 Hz), 119,0, 98,6; MS ES⁺ 216,9 (M + 1).

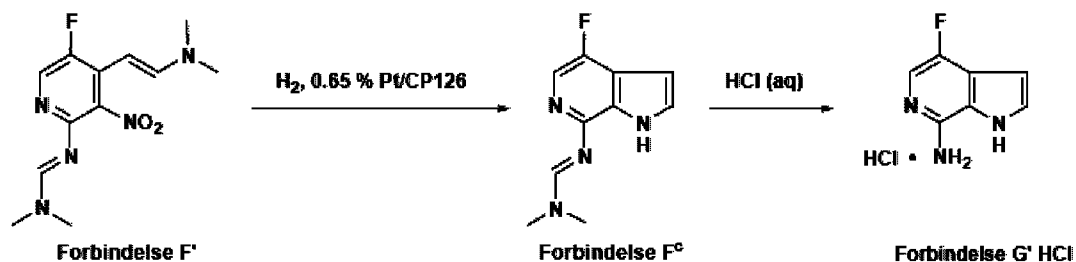
EKSEMPEL 4

Fremstilling av Forbindelse F' fra Forbindelse b^a**Forbindelse F'**

- Til et 2 L kar utstyrt med en overhode rører, en Dean-Stark felle og en
- 5 temperaturprobe ble det ladet 2-amino 5-fluor 3-nitro 4-pikolin (Forbindelse b^a) (50,0 g, 292 mmol). DMF-DMA (Forbindelse c) (158,5 ml, 1,17 mol, 4 ekv.) ble tilsatt fulgt av DMF (292 ml) og blandingen ble oppvarmet til 120°C. Etter omrøring ved denne temperaturen i 25 timer viste pågående HPLC analyse at den rå
- reaksjonsblanding at <2 RAP av d^a forble igja. Vann (500 ml) ble ladet langsomt,
- 10 ved å opprettholde temperaturen ved <35°C. Oppslemningen ble avkjølt til 0-5°C og holdt ved denne temperaturen i 1 time. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering. Filterkaken ble vasket med vann (2 x 250 ml). Det faste produktet ble tørket i en vakuumovn (15-25 mm, 35-45°C) til en LOD <1% (vekt/vekt). Det faste stoffet (79,7 g, 97,0%) (Forbindelse F') hadde en HPLC AP 99,6. ¹HNMR: (500 MHz,
- 15 DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,89 (s, 6H); LRMS (ESI) 282,08 [(M + Li)⁺ beregnet for C₁₂H₁₆FN₅O₂ 282,29].

EKSEMPEL 5

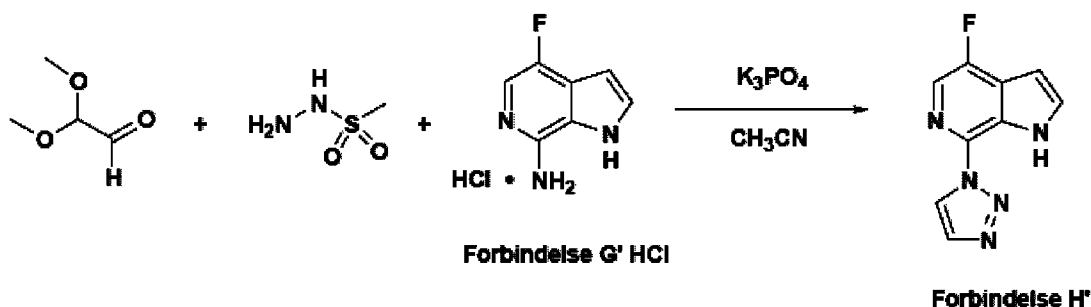
Fremstilling av Forbindelse G' fra Forbindelse F' (Eksempel 4)



- 5 50 g (0,177 mol) av forbindelse F' (fremstilt som i Eksempel 4) ble ladet til hydrogenatoren fulgt av 7,25 g av platina på karbon (0,65 % Pt/CP126 katalysator, 1% våt). Reaktoren ble gjort inert med nitroga. 443,0 (g) (500 ml, 10 ml/g Forbindelse F) av THF ble ladet til hydrogenatora. Hydrogen ble ladet "subsurface" til reaktoren som opprettholder temperaturen mellom 15-35°C. Reaksjonen ble
- 10 bestemt å være fullstendig når < 1 RAP av forbindelse F' forblir igja. Den rike THF strømmen ble spylt med nitrogen og deretter filtrert gjennom et 10 µ filter fulgt av 1 µ filter for å fjerne platinakatalysatora. Dne rike THF strømmen ble overført til krystallisatoren og destillert til minimum agiteringsvolum. 175 ml (3-3,5L/kg Forbindelse F' input) av 4 N HCl ble ladet til krystallisatora. Batchen ble oppvarmet
- 15 til 70-80°C med kondensatoren i destilleringsmodus for å destillere av det gjenværende THF. Batchen ble holdt ved 70-80°C i 15 min. og tatt prøve av for i-prosess HPLC analyse. Reaksjonen ble bestemt fullstendig når <1 RAP av forbindelsen F° forble igja. 75 ml (1,5-2 L/kg input Forbindelse F') vann ble ladet til batchen mens temperaturen ble holdt over 50°C. Batchen ble avkjølt til 0-5°C og
- 20 filtrert. Moderluten ble resirkulert til overføringsbatch på filteret. Kaken ble avvannet i 1 time. Kaken ble tørket ved 45-50°C under husvakuum til en konstant LOD. Det isolerte utbyttet av forbindelse G' HCl ble 83,3 % fra Forbindelse F'.
- Analytiske data: ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ13,30 (s, 1H), 13,03 (br s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,87 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J_{F-H} = 4,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 2,6 Hz, J_{F-H} = 2,0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO)δ148,0 (d, J_{F-C} = 237 Hz), 144,1, 134,0, 126,2 (d, J_{F-C} = 24 Hz), 120,8 (d, J_{F-C} = 11 Hz), 111,5 (d, J_{F-C} = 37 Hz), 101,7. LCMS: 152 (M+1).

EKSEMPEL 6

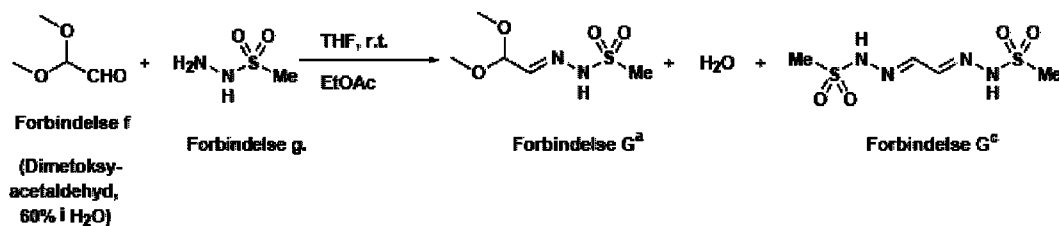
Fremstilling av Forbindelse H' fra Forbindelse G' HCl (Alternativ metode 1)



- 5 Forbindelse G' HCl salt (20,0 g, 0,107 mol), K_3PO_4 (23,0 g, 0,111 mol), metylsulfonylhydrazid (18,9 g, 0,138 mol) og MeCN (500 ml) ble ladet til en 1-liter tre-halset kolbe. Den resulterende oppslemningen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i ca. 0,5 time. Deretter ble 2,2-dimetoksyacetaldehyd (60 % i vann, 24,1 g, 0,138 mol) tilsatt og blandingen oppvarmet til 70°C over en 20~30 min
- 10 periode. Etter omrøring ved denne temperaturen i ytterligere 2 timer, ble MeCN løsningsmiddel fjernet via destillering ved atmosfærisk trykk. DMA (100 ml) ble ladet til kolben og blandingen oppvarmet til 105°C. Batchen ble holdt ved denne temperaturen i 2 timer og deretter avkjølt til under 50°C. Avionisert vann (200 ml) ble tilsatt over en 10 min periode og den resulterende oppslemningen avkjølt til 0 - 5°C.
- 15 Krystallene ble oppsamlet via filtrering. Kaken ble vasket med avionisert vann (400 ml), avvannet i 1 time og tørket under vakuum ved 50°C for å produsere H' som et gult, fast stoff (17,4 g, 80% utbytte).

EKSEMPEL 7

- 20 **Fremstilling av Forbindelse G^a for Anvendelse ved fremstilling av Forbindelse H' Fra Forbindelse G' (Alternativ Metode 2, Del I), som beskrevet i Eksempel 8**



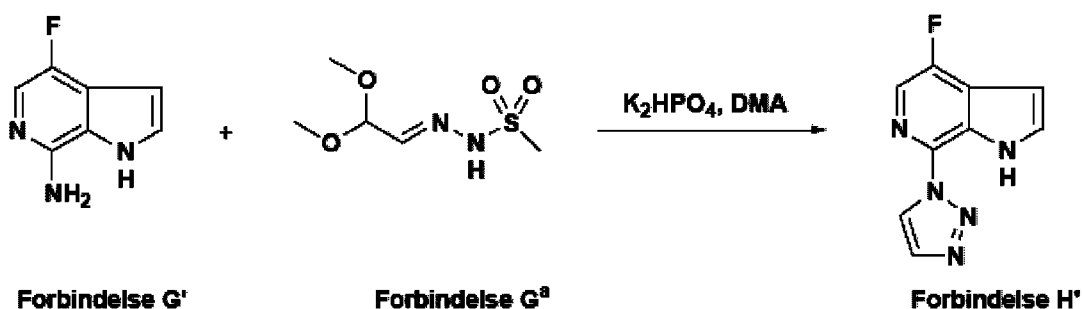
Metansulfonohydrazid, forbindelse g. (90,85 mmol; 10,01 g) ble ladet i en 500 ml trehalset kolbe, fulgt av tetrahydrofuran (50,0 ml) og 2,2-dimetoksyacetaldehyd, forbindelse f (99,97 mmol; 15,22 ml; 17,35 g). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur og reaksjonen ble overvåket med TLC (silika, EtOAc). Etter 3,5 timer ved romtemperatur, ble etylacetat (2,13 mol; 250,00 ml; 217,80 g) tilsatt.

Løsningsmidlet ble destillert i et 45°C oljebad under 80 ± 1 mmHg vakuum til ~ 50 ml gjenværende hvit suspensjon; den indre temperaturen ble hevet fra ~ 23°C til ~ 34°C. KF av residuet ble 0,463 og en krystallinsk suspensjon ble oppnådd. Heptan (100,00 ml) ble satt til suspensjonen i løpet av ~ 0,5 time, som ble omrørt natten over. Suspensjonen ble filtrert, kolben vasket med moderluten og det faste stoffet med heptan (2 x 30 ml), for å gi (E)-N'-(2,2-dimetoksyetylida) metansulfonohydrazid som hvitt krystallinsk pulver (16,2438 g, 91,1% utbytte). Sm.p. 82,4°C; dekomponering, 123,8°C; ^1H NMR (500 MHz, d-DMSO), δ 11,01 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 5,50$ Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, d-DMSO), δ 145,3, 101,5, 53,3, 38,4; Element-analyse, Beregnet for $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 30,60; H, 6,16; N, 14,27; S, 16,34. Funnet: C, 30,72; H, 6,02; N, 14,41; S, 16,08.

EKSEMPEL 8

20

Fremstilling av Forbindelse H' fra Forbindelse G' (Alternativ Metode 2, Del II)



15,00 g av G (HCl salt) ble nøytralisert med 90 ml 1,0 N NaOH, deretter ekstrahert med 200 ml EtOAc. EtOAc-laget ble vasket med 2x100 ml H_2O , tørket med MgSO_4 , filtrert og konsentrert via roto-inndampning, hvilket gir fast stoff G' (9,872 g). 4-fluor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-7-amin (G', 1,00 ekv, 65,3156 mmol; 9,8720 g), kaliumfosfat, dibasisk (1,00 ekv; 65,3894 mmol; 11,5043 g), (E)-N'-(2,2-

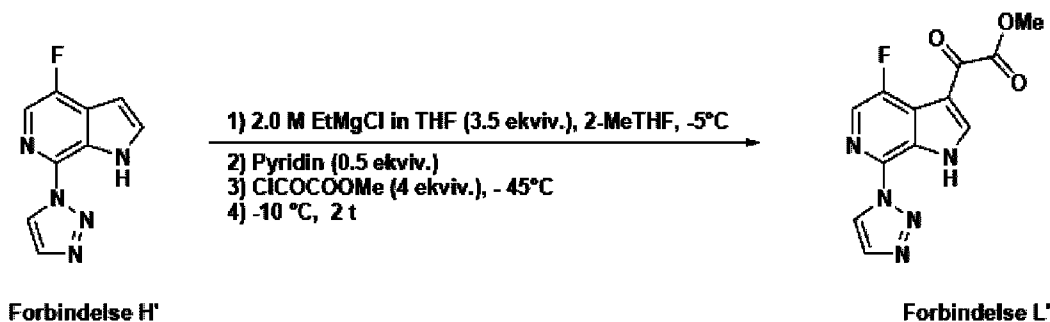
dimetoksyetylida)metansulfonohydrazid (G^a , 1,29 ekv 84,2901 mmol; 16,5400 g) og dimetylacetamid (100,00 ml) ble tilsatt i en 250 ml kolbe som ble avgasset og spylt med N_2 . Suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i ~ 10 min. Suspensjonen ble gradvis oppvarmet i

- 5 ~ 50 min til 100°C og reaksjonen overvåket med HPLC. Etter 4 timer, ble reaksjonsblandingen avkjølt til $20\text{--}22^\circ\text{C}$. 300 ml H_2O ble tilsatt og suspensjonen omrørt i $\sim 0,5$ time. Suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet vasket med H_2O (3 x 100 ml) og tørket ved 50°C under vakuum, fo rå gi H' som brunt fast stoff (11,5141 g, 87% utbytte, 99,2 AP).

10

EKSEMPEL 9

Fremstilling av Forbindelse L' fra Forbindelse H' (Eksempel 6 eller 8)



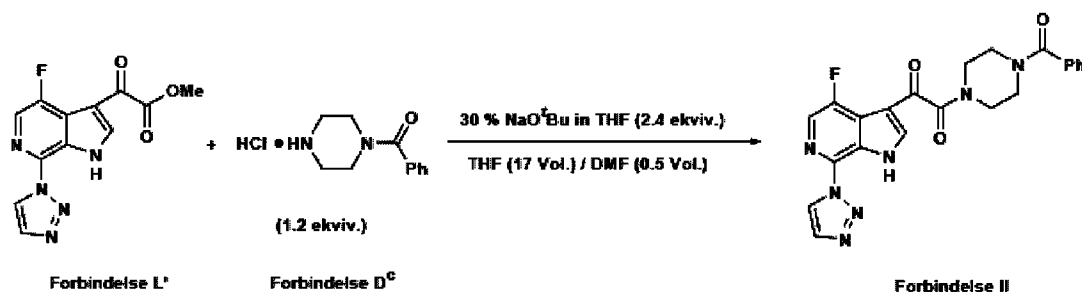
- Etylmagnesiumklorid (500 ml av en 2M løsning i THF, 1000 mmol, 3,5 ekv.) ble satt til en løsning av Forbindelse H' (285,9 mmol) i THF (2324 ml) mellom -5 og -10°C . Etter 1 time omrøring ved -10°C , ble pyridin (11,5 ml, 143 mmol, 0,5 ekv.) tilsatt mellom -5 og -10°C . Blandingen ble avkjølt til mellom -40 og -50°C og metylkloroksoacetat (109,5 ml, 145,9 g, 1143,6 mmol, 4 ekv.) ble tilsatt mellom -40 og -50°C . Blandingen ble omrørt i 1 time, oppvarmet til -10°C og omrørt i 2 timer.
- 20 Blandingen ble behandlet med metanol (116 ml, 91,9 g, 2868 mmol, 10 ekv.), fulgt av vann (1452 g). Den resulterende oppslemningen ble filtrert og de faste stoffene ble vasket med vann (2 x 580 ml) fulgt av metanol (1 x 580 ml). De faste stoffene ble tørket mellom 35 og 45°C under vakuum og en strøm av nitrogen til en konstant LOD (tap ved tørking), hvilket gir 51,6 g Forbindelse L' (62 % utbytte) som et gråhvitt, fast
- 25 stoff: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 8,59 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 3,92 (s, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 177,8, 163,7, 152,5 (d, J = 259 Hz), 142,3, 134,3, 131,8, 126,4 (d, J = 27,6 Hz), 125,8, 123,1, 122,6 (d, J = 20,7 Hz), 112,5, 53,1; HMS: beregnet for C₁₂H₈FN₅O₃ [(M+H) ion]: 290,0689, funnet: 290,0693.

5

EKSEMPEL 10

Fremstilling av Forbindelse II fra Forbindelse L'



10,0 g (0,0345 mol) av forbindelse L', 9,4 g (0,0415 mol, 1,2 mol ekv basert på potensen av begge utgangsmaterialer) av forbindelse D^c, 170 ml (10 ml/g av forbindelse L') av THF og 5,0 ml (0,5 ml/g av forbindelse L') av DMF ble ladet til en 500 ml 3-halset Morton kolbe. KF av blandingen ble målt og 2,0 mol av trimetylortoformat/ mol av den totale mengden av vann til stede i reaksjonsblandingen ble tilsatt fulgt av tilsetning av 0,53 ml (0,2 mol ekv av forbindelse L') av trifluoreddiksyre og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 0,5 time. Hvis KF av blandingen ikke er under 100 PPM vann kan ytterligere 1,0 mol ekv av trimetylortoformat tilsettes.. Når KF er under 100 PPM blir blandingen avkjølt til -10 til 0°C. 33,9 ml (30,8 g, 2,7 mol ekv) av en 30 vekt% løsning av 97% natrium t-butoksid i THF ble ladet til kolben som opprettholder temperaturen under 0°C. Reaksjonsblandingen ble holdt ved -5 til 0°C og fulgt av HPLC. Reaksjonen ble bestemt å være fullstendig når mindre enn 1 relativt område prosent (RAP) av forbindelse L' forble igja. Ladning av 1,0 ml vann (0,1 ml/g forbindelse L' som opprettholder temperaturen under 5°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 20°C, holdt ved denne temperaturen i 1 time og deretter avkjølt tilbake til 0°C. Dette trinnet nedbryter en urenhet til stede i reaksjonsblandinga.. Deretter ble 49 ml (1,9 ml/g forbindelse L') vann tilsatt som opprettholder temperaturen under 5°C og den resulterende homogene løsning filtrert gjennom et nr.4 Whatman filterpapir. Tilsynelatende pH ble regulert til 6,3 til 6,8 med 51 ml 1 N HCl. Vann

(160 ml, 16 ml/g forbindelse L') ble tilsatt. Den resulterende oppslemningen inneholdende monohydratformen H1 av forbindelse II ble oppvarmet like til tilbakeløp (75 til 80°C) og holdt ved denne temperaturen i 0,5 time og avkjølt til 18 til 20°C over en 2 timer periode. Krystallene ble oppsamlet via filtrering. Kaken ble

5 vasket med 200 ml vann fulgt av 50 ml absolutt etanol, avvannet i 1 time og tørket under vakuum ved 50 til 55°C, hvilket gir 12,8 g (83,0%) av et hvitt, krystallinsk fast stoff. Sm.p.. 281,16. ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ9,02 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (s, 5H), 3,35-3,80 (m, 8H), 2,52 (s, 1H). ¹³C NMR 300 mHz, d6-DMSO δ184,4, 169,6, 165,8, 152,5 (d, JF-C=258 Hz), 141,9. 135,8,

10 134,4, 131,8, 130,1, 128,8, 127,4, 126,3 (d, JF-C=28 HZ), 125,9 (d, JF-C=9Hz), 123,2, 122,2 (d, JF-C=22Hz), 113,4, 45,7, 41,2; HMS beregnet for C₂₂H₁₈FN₇O₃ 448,1533, funnet 448,1530.

De resulterende krystallene ble identifisert som Form N-1 krystaller av 1,2,3-triazolderivat II. Beregnet (simulert) og observert (eksperimentell) pulver røntgen-

15 diffraksjonsmønstre av Form N-1 krystaller av 1,2,3-triazolderivat II er vist i Figur 5. Diffraktogrammet oppviser spesifikke topper i 2θ området av 5-36° omfattende de ved 2θ verdiene (CuKα λ = 1,5418 Å) 5,3 ± 0,1, 8,1 ± 0,1, 9,6 ± 0,1, 16,2 ± 0,1, 17,0 ± 0,1, 19,6 ± 0,1, 20,7 ± 0,1 og 23,2 ± 0,1.

Form N-1 krystaller viser typisk en smelte med dekomponering med begynnende

20 endoterm ved ca. 279°C i henhold til differensiell scanning kalorimetri (DSC) Figur 6 og termogravimetrisk analyse (TGA) (Figur 7). TGA viser et negliserbart vekttap opptil ca. 100°C, en fuktighet-sorpsjon isoterm av Form N-1 krystaller er vist i Figur 8 som viser ca. 0,1% vekt vann opptak i området fra ca. 25% RH til ca. 75% RH ved 25°C.

25

EKSEMPEL 10A

Fremstilling av N-1 Formen av 1,2,3-triazolderivat II Fra den tilsvarende P-6 Formen

To 10 mg prøver av P-6 formen av 1,2,3-triazolderivat II ble oppløst i vandig

30 acetonitril og en blanding av løsningsmidler inneholdende CH₂Cl₂, MeOH og acetonitril. Klare løsninger ble oppnådd ved oppvarmning. Små tynne nåler kom ut og ble holdt i løsningene ved 45°C i noen få dager og deretter ved romtempeartur for

at krystallene skal vokse seg større. En 10 mg prøve ble oppløst i 0,7 ml acetonitril og 0,7 ml MeOH. En klar løsning ble oppnådd ved oppvarming. Langsom inndampning av løsningen ga store staver av krystaller som ble identifisert som N-1 form av 1,2,3-triazolderivat II.

- 5 P-6 formen av 1,2,3-triazolderivat II ble oppnådd ved krystallisering av rå 1,2,3-triazolderivat II med MeOH fulgt av kromatografi på silikagel ved anvendelse av heksan/AcOEt/CHCl₃/MeOH.

EKSEMPEL 10B

10 Fremstilling av N-1 Formen av 1,2,3-triazolderivat II

Fra den tilsvarende P-2 Formen

- 4-10 mg prøver av P-2 formen av 1,2,3-triazol ble holdt i en aluminium DSC panne. Denne pannen ble plassert i cellen av DSC 2910 og oppvarmet til 265°C ved 10°C/min og luft-avkjølt til romtemperatur. DSC analysen av det resulterende materialet viste en enkelt smeltende endoterm ved 275°C indikativ for kun N-1 Forma.
- 15

EKSEMPEL 10C

Fremstilling av N-1 Formen eller 1,2,3-triazolderivat II av Løsningsmiddel

20 Mediert Transformasjon Fra den tilsvarende P-2 Formen

- 60 mg P-2 form av 1,2,3-triazolderivat II ble omrørt i 3 ml IPA i 1-2 dager. Suspensjonen ble filtrert og det faste residuet ble lufttørket. Et hvitt pulver ble oppnådd, DSC analysen som viste en enkel smeltende endoterm ved 278,8°C som tilsvarer bare N-1 form. Dens PXRD var også forskjellig fra den opprinnelige forma.
- 25 P-2 formen ble fremstilt ved krystallisering av rå 1,2,3-triazolderivat II med MeOH eller ved krystallisering av rå 1,2,3-triazolderivat II med MeOH fulgt av kromatografi på silikagel ved anvendelse av heksan/AcOEt/CHCl₃/MeOH.

30

EKSEMPEL 11

Fremstilling av Stabilisert Amorft 1,2,3-triazolderivat II/PVP (40/60 vekt/vekt)

Ved anvendelse av Flash Inndampning

En blanding av 50 ml acetonitril og 50 ml etanol ble satt til en blanding av krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II (0,12 g) og polyvinylpyrrolidon (PVP K-30) (0,18 g). Den resulterende blandingen ble oppvarmet til ca. 70°C for å bevirke solubilisering. Den resulterende løsningen ble filtrert gjennom en 0,45 eller 0,20 µm filter og løsningsmidlet ble strippet ved anvendelse av flash inndampning. Fullstendig amorfisering ble bekreftet ved DSC (Figur 1) og PXRD (Figur 2).

EKSEMPEL 12

Fremstilling av Stabilisert Amorft 1,2,3-triazolderivat II ved

10 Spray-tørking (Spray-tørket Mellomprodukt, SDI)

Spray-tørking av krystallinsk Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II med forskjellige tilsetningsmidler ved forskjellige sammensetninger resulterte i amorf 1,2,3-triazolderivat II. De følgende preparater ble anvendt for å fremstille amorft 1,2,3-triazolderivat II: 20% 1,2,3-triazolderivat II/80% polyvinylpyrrolidon K30 (PVP, vekt/vekt), 20% 1,2,3-triazolderivat II/80% PVP-VA (polyvinylpyrrolidon-vinylacetat 15 kopolymer, vekt/vekt), 40% 1,2,3-triazolderivat II/60% polyvinylpyrrolidon K30 (PVP, vekt/vekt), 40% 1,2,3-triazolderivat II/60% PVP-VA (polyvinylpyrrolidon-vinylacetat kopolymer, vekt/vekt), 20% 1,2,3-triazolderivat II/75% PVP-VA/5% d-alfa tocopheryl polyetylglykol 1000 succinat (TPGS). Løsningsmidlene anvendt for 20 å oppløse blandingen for spray-tørking omfattet diklormetan, diklormetan/etanol (80/20, volum/volum) og diklormetan / etanol / vann (80/19/1, v/v/v). Den foretrukne metoden for fremstilling av amorf 1,2,3-triazolderivat II er for å oppløse 40% 1,2,3-triazolderivat II/60% PVP K30 ved 5 mg/ml i diklormetan/etanol/vann (80/19/1, volum/volum/v). Løsningen blir deretter spray- 25 tørket, hvilket gir amorf 40% 1,2,3-triazolderivat II/60% PVP-K30. Detaljer av denne prosessen er gitt i Eksempel 12.

EKSEMPEL 13

Fremstilling av Amorf 1,2,3-triazol ved Spray-tørking

30 Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II (4,0 g) og PVP-K30 (6,0 g) ble oppløst i 800 ml 1/19/80 (volum/volum) vann/etanol/diklormetan, total fast konsentrasjon: 1,25% vekt/volum. Løsningen ble filtrert for å fjerne annet materiale. Den filtrerte

løsningen ble sprayet i en rate på 15% (~8 ml/min) med atomisering av nitrogen ved 400Nl/time. Innførselstemperaturen av spraytørkeren ble holdt ved $100\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Utførselstemperaturen ble holdt ved $65\pm 5^{\circ}\text{C}$. De resulterende partiklene ble separert i en syklon og oppsamlet i en mottaksbeholder.

5

Område for bearbeidningsbetingelser anvendt i Buchi B-191 spraytørker:

Innførselstemperatur: $45-110^{\circ}\text{C}$

Utførselstemperatur: $35-70^{\circ}\text{C}$

Strømningshastighet: ~8-15 ml/min

10 Løsningskonsentrasjon: 0,65-1,25% vekt/volum

Et typisk PXRD mønster av amorft 1,2,3-triazolderivat II fremstilt ved spraytørking i nærvær av tilsetningsmidler er gitt i Figur 3. En typisk modulert DSC (MDSC) kurve av amorft 1,2,3-triazolderivat II i nærvær av tilsetningsmidler er gitt i Figur 4a (åpen

15 panne) og Figur 4b (forseglet panne).

EKSEMPEL 14

Fremstilling av Amorft 1,2,3-triazolderivat II

Ved anvendelse av en SD-Mikro Spraytørker

20 Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II (16 g) og PVP Plasdon-29/32 (ekvivalent til K30) (24 g) ble oppløst i et blandet løsningsmiddel av 3395,7 g DCM (diklormetan) og 505,2 g absolutt etanol (200 proof). Totalt fast konsentrasjon var ~1,02% (vekt/vekt). Løsningen ble sprayet gjennom en to-fluid dyse (0,5mm diameter) med atomiserende nitrogentrykk på 0,5`bar og en væske-strømningshastighet på ~30

25 g/min. Bearbeidnings-gasstrømningshastighet (varm nitrogen) ble satt til ~25 kg/t. innførselstemperaturen til spraytørkeren blir holdt ved $70\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Utførselstemperaturen ble holdt ved $45\pm 5^{\circ}\text{C}$. De resulterende partiklene ble separert i en syklon og oppsamlet i et mottakskar.

30 **Ytterligere betingelser ble testet ved anvendelse av Niro's SD Mikro spraytørkeren:**

Område for bearbeidnings-betingelser:

Innførselstemperaturen: 60-100°C

Utførselstemperaturen: 40-80°C

Strømningshastighet: 20-30 g/min

Løsningskonsentrasjon blir holdt rundt 1% vekt/vekt

5

EKSEMPEL 15

Amorft 1,2,3-triazolderivat II Fremstilt på en PSD-1 Spraytørker

Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II (134 g) og PVP (Plasdon-29/32, 201 g) ble oppløst i et for-blandet løsningsmiddel inneholdende absolutt etanol (200 proof) og DCM (4,2kg/28,4kg). Total fast konsentrasjon var ~1,03% (vekt/vekt). Løsningen ble sprayet i en Niro PSD-1 spraytørker utstyrt med en to-fluid dyse (1,0 mm diameter). Et i-linje filter (Demicap Peplyn Pluss, 0,2-10 mikron åpning) ble anvendt (før løsningen ble pumpet til sprayingsdysen) for å fjerne eventuelle partikler i løsningen. Den filtrerte løsningen ble deretter sprayet gjennom to-fluid dysen med atomiserende nitrogentrykk ved 0,4 bar. Bearbeidnings-gasstrømningshastigheten (varm nitrogen) ble satt til ~80 kg/h. Innførselstemperaturen til spraytørkeren ble holdt ved 110±2°C og utførselstemperaturen ble holdt ved 65±2°C. Feed-løsningsstrømningshastighet ble likeledes regulert (for å opprettholde bearbeidnings-temperaturer) men ble målt å være ca. 80 g/min.

De resulterende partiklene ble separert i en syklon og oppsamlet i et mottakskar. Ytterligere materiale ble oppsamlet fra bag-filteret som ble lokalisert etter syklonen. Materiale ble videre ovnstørket for å fjerne gjenværende løsningsmiddel DCM. Samme størrelse batch ble gjentatt i 3 ”sublets” og totalt 631 g spray tørket mellomprodukt ble oppsamlet. Totalt anvendelig utbytte var 62,8%. Ytterligere materiale ble oppsamlet fra filterbaggen, fra rensing av tørkekammeret og fra kar som oppsamler oppstart/avslåing og prosess-haler. Total pålitelig mengde av materiale ble tilsatt ved 90%.

30

EKSEMPEL 16

Amorft 1,2,3-triazolderivat II Fremstilt på en PSD-1 Spraytørker

Form N-1 av 1,2,3-triazolderivat II (138 g) og PVP (Plasdon-29/32, 207 g) ble oppløst i et for-blandet løsningsmiddel inneholdende absolutt etanol (200 proof) og

DCM (4,4kg/29,3kg). Total fast stoff konsentrasjon var ~1,03%. Løsningen ble sprayed ved anvendelse av en Niro PSD-1 spraytørker utstyrt med en to-fluid dyse (1,0 mm diameter). Et i-linje filter (Demicap Peplyn Pluss, 0,2-10 mikron åpning) ble anvendt (før løsningen ble pumpet til spray-dysen) for å fjerne eventuelle partikler i

5 løsningen. Filtrert løsning ble deretter sprayet gjennom to-fluid dysen med atomiserende nitrogentrykk ved 0,4 bar. Prosesserende gasstrømningshastighet (varm nitrogen) ble satt ved ~80 kg/h. Innførselstemperaturen på spraytørkeren ble holdt ved $110 \pm 2^\circ\text{C}$ og utførselstemperaturen ble holdt ved $65 \pm 2^\circ\text{C}$. Feedløsningsstrømningshastigheten ble regulert deretter (for å opprettholde prosessstemperaturen),

10 men ble målt å være ca. 80 g/min. De resulterende partiklene ble separert i en syklon og oppsamlet i et mottakskar. Materialet ble videre tørket i en Niro-Aeromatic SM.P.-1 Fluid Bed Processor for å fjerne gjenværende løsningsmiddel. Batch med samme størrelse ble gjentatt i 6 "sublets" og totalt 1130 g spray tørket mellomprodukt ble oppsamlet. Total brukbart utbytte var 54,6%. Ytterligere materiale ble oppsamlet

15 fra filterbaggen, fra rensing av tørkekammeret og fra kar som oppsamler oppstart/avslutning og prosess-haler. Totalt pålitelig materiale var 89%.

EKSEMPEL 17

20 **Undersøkelser av Krystallformer Fremstilt i Tidligere Eksempler**

1. Røntgen-pulverdiffraksjons (PXRD) data ble oppnådd med et Bruker D8 Advance diffraktometer (Karlsruhe, Tyskland) som ble utstyrt med en monokromatert $\text{CuK}\alpha$ kilde som opererer ved en rør-belastning på 40KV og 40mA. Et system av divergens, anti-scatter og mottaks-spalter på 1,0, 1,0 og 0,1mm,

25 henholdsvis, ble anvendt. Prøven ble scanned i en låst koblet scan modus (trinnstørrelse $0,05^\circ$; scan hastighet 0,4 s pr. trinn) fra 5 til $40^\circ 2\theta$.

2. Røntgen-pulverdiffraksjons (PXRD) data ble også oppnådd ved anvendelse av en Bruker GADDS (Generelle Område Detektor Diffraksjon System) manual. Pulverprøver ble plassert i tynn-veggete glasskapillærer på 1mm eller

30 mindre i diameter; kapillæren ble rotert under dataoppsamling. Prøve-detektor distansen var 15 cm. Strålingen var $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Data ble oppsamlet i $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ med en prøve-eksponeringstid på minst 1800 sekunder.

3. Alle simulerte PXRD mønstre ble beregnet fra rensede atomkoordinater av krystallstrukturer ved romtemperatur, ved anvendelse av JPOWD programvare (JPOWD. Powder Diffraction Simulation and Structure Display. Materials Data Inc., Livermore, California, USA, 2000).
- 5 4. Enkel krystall røntgendata ble oppsamlet på et Bruker SMART 2K CCD diffraktometer utstyrt med grafitt-monokromatert Cu K α stråling, ($\lambda = 1,54056$ Å). Ett fullt datasett ble oppsamlet ved anvendelse av ω scan modus over 2θ området med en krystall-til-detektor distanse på 4,98 cm. En empirisk absorpsjons-korreksjon anvendte SADABS rutine forbundet med diffraktometeret (Bruker AXS. 1998, SMART og SAINTPLUS. Area Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA, 1998). De endelige enhets-celle parametre ble bestemt ved anvendelse av hele datasettet.
- 10 5. Alle strukturer ble oppløst ved direkte metoder og dannet ved full-matrix least-squares techniques, ved anvendelse av SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Versjon 5,10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.).
- 15 6. De oppnådde atomparameterene (koordinater og temperaturfaktorer) ble oppnådd gjennom full matrix least-squares. Funksjonen minimalisert i bestemmelsene var $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R er definert som $\sum ||F| - |F|| / \sum |F_o|$ mens $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ hvor w er en passende vektingsfunksjon basert på feil i observerte intensiteter. Forskjellskart ble undersøkt i alle stadier av "refinement". Hydrogenatomer ble innført i idealiserte stillinger med isotrope temperaturfaktorer.
- 20 7. Krystalldata for N-1 form ifølge oppfinnelsen omfattende enhets-celle konstanter, spacegruppe og atomkoordinater i den asymmetriske enheten er oppstilt i Tabellene 1 og 2. En detaljert redegjørelse for anvendt teknikk for enkel krystallanalyse kan finnes i Stout & Jensen, "*X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*", (MacMillan, 1968).
- 25 8. Differensial scanning kalorimetri (DSC) forsøk ble utført på et TA Instrumenter™ modell Q1000. Prøven (omtrent 2-6 mg) ble veiet i en åpen aluminiumspanne eller forseglede panne med pinn-hull og registrert nøyaktig til en hundredel av et milligram og overført til DSC. Instrumentet ble spylt med nitrogengass ved 50 ml/min. Data ble oppsamlet mellom romtemperatur og 300°C

ved 10°C/min oppvarmningsrate. Plottet ble utført med endoterme topper som peker nedover.

9. Termisk gravimetrisk analyse (TGA) forsøk ble utført i en TA Instruments™ modell Q500. Prøven (omtrent 10-30 mg) ble plassert i en platina
 5 panne tidligere tarert. Vekten til prøven ble målt nøyaktig og registrert til en tusendel av et milligram av instrumentet. Ovnen ble spylt med nitrogengass ved 100 ml/min. Data ble oppsamlet mellom romtemperatur og 300°C ved 10°C/min oppvarmningsrate.

10. Fukt-sorpsjons isotermer ble oppsamlet i en VTI SGA-100 Symmetric Damp Analyzer ved anvendelse av omtrent 10 mg prøve. Prøven ble tørket ved 60°C inntil tapsraten på 0,0005 vekt %/min ble oppnådd i 10 minutter. Prøven ble testet ved 25°C og 3 eller 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 og 95% RH. Ekvilibrering ved hver RH ble nådd når rate på 0,0003 vekt %/min i 35 minutter ble oppnådd eller et maksimum på 600 minutter.

15

TABELL 1

**Enkel Krystalldata og struktur-bestemmelse for Form N-1 av
 1,2,3-triazolderivat II**

Empirisk formel	C ₂₂ H ₁₈ F ₁ N ₇ O ₃	
Formelvekt	447,43	
Temperatur	293(2) K	
Bølgelengde	1,54178 Å	
Krystallsystem, romgruppe	Monoclinic, C2/c	
Enhets-celle dimensjoner	en = 39,2481(14) Å	α = 90°
	b = 5,5577(2) Å	β = 122,399(4)°
	c = 21,8072(10) Å	γ = 90°
Volum	4016,3(3) Å ³	
Z, Beregnet densitet	8, 1,480 Kg/m ³	
Absorpsjonskoeffisient	0,918 mm ⁻¹	
Krystallstørrelse	0,25 x 0,05 x 0,02 mm	
θ område for dataoppsamling	2,67 til 60,40°	

- 20 Fraksjonerts atomkoordinater for formen N-1 av 1,2,3-triazolderivat II er tabulert i Tabell 2.

TABELL 2

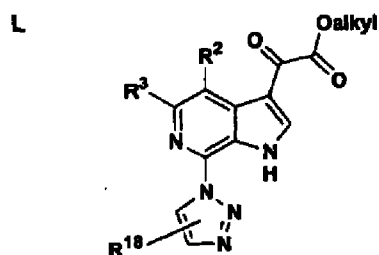
Atomkoordinater ($\times 10^4$) og ekvivalente isotrope fortreningsparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(ekv) er definert som én tredjedel av sporet av ortogonalisert U_{ij} tensor

	x	Y	z	U(ekv)
O(1)	5444(1)	-432(9)	3445(2)	67(1)
O(2)	5456(1)	993(7)	4862(2)	56(1)
O(3)	3827(1)	6741(12)	1978(3)	114(2)
N(1)	6607(1)	2448(8)	4493(2)	45(1)
N(2)	6700(1)	7748(8)	5605(3)	50(1)
N(3)	7232(1)	6128(8)	5563(2)	42(1)
N(4)	7408(1)	4199(8)	5474(3)	56(1)
N(5)	7788(1)	4753(9)	5745(3)	55(1)
N(6)	4959(2)	2636(10)	3810(3)	64(2)
N(7)	4293(2)	5667(13)	3089(3)	96(2)
F(1)	5666(1)	6028(6)	4842(2)	65(1)
C(1)	6257(2)	1249(10)	4093(3)	42(1)
C(2)	6558(2)	4283(9)	4866(3)	39(1)
C(3)	6817(2)	6046(10)	5328(3)	44(1)
C(4)	6311(2)	7685(11)	5420(3)	54(2)
C(5)	6048(2)	5980(10)	4996(3)	46(2)
C(6)	6159(2)	4181(10)	4692(3)	41(1)
C(7)	5973(2)	2191(10)	4214(3)	41(1)
C(8)	7846(2)	7025(12)	5999(3)	58(2)
C(9)	7499(2)	7938(11)	5889(3)	56(2)
C(10)	5578(2)	1128(11)	3916(3)	47(2)
C(11)	5323(2)	1688(10)	4246(3)	47(2)
C(12)	4820(3)	3682(18)	3094(5)	117(4)
C(13)	4618(2)	5763(19)	2945(5)	123(4)
C(14)	4444(3)	4810(20)	3842(5)	122(4)
C(15)	4649(2)	2648(14)	3988(4)	80(2)
C(16)	3917(2)	6071(12)	2578(4)	61(2)
C(17)	3590(2)	5667(11)	2728(3)	49(2)
C(18)	3509(2)	7309(12)	3101(4)	70(2)
C(19)	3179(2)	6970(15)	3168(4)	77(2)
C(20)	2942(2)	5019(18)	2868(4)	81(2)
C(21)	3022(2)	3372(14)	2494(4)	76(2)
C(22)	3349(2)	3710(12)	2431(4)	68(2)
H(1N)	6827	2124	4513	70(20)
H(1A)	6213	-24	3782	50
H(4A)	6221	8889	5597	65
H(8A)	8091	7845	6218	70
H(9A)	7455	9460	6010	67
H(12A)	5053	3938	3058	140
H(12B)	4647	2519	2725	140

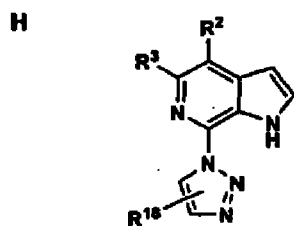
	x	Y	z	U(ekv)
H(13A)	4503	6161	2438	148
H(13B)	4805	7033	3236	148
H(14A)	4622	6017	4187	147
H(14B)	4217	4613	3901	147
H(15A)	4456	1382	3715	96
H(15B)	4775	2283	4500	96
H(18A)	3674	8648	3309	84
H(19A)	3122	8087	3419	93
H(20A)	2722	4787	2915	97
H(21A)	2857	2035	2284	91
H(22A)	3405	2585	2182	82

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse L med strukturen

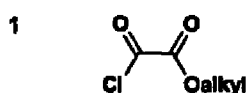


som omfatter å utsette forbindelse H med strukturen



5

for en Grignard acyleringsreaksjon hvor syreklorid 1



omsettes med forbindelse H for å danne forbindelse L,

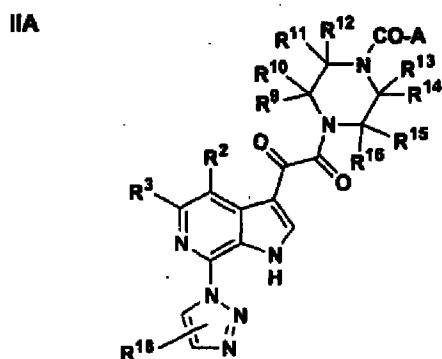
hvor Grignard acyleringsreaksjonen utføres i nærvær av C_2H_5MgCl i et organisk

10 løsningsmiddel, 2- CH_3 THF og organisk base,

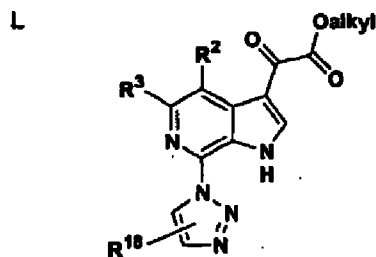
og hvor Grignard acyleringsreaksjonen utføres ved en temperatur i området fra ca. -50 til ca. 25°C og

hvor i forbindelsene L og H, R^2 er F, R^3 er H og R^{18} er H eller alkyl.

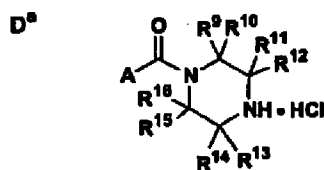
15 2. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse IIA med strukturen



som omfatter omsetning av forbindelse L, fremstilt ved fremgangsmåte ifølge krav 1, med strukturen



med en forbindelse med strukturen



5

hvor A er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆alkoksy, aryl og heteroaryl; hvor nevnte aryl er fenyl eller naftyl; nevnte heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzoimidazolyl og benzotiazolyl; og nevnte aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller to like eller forskjellig medlemmer valgt fra gruppen bestående av amino, nitro, cyano, hydroksy, C₁₋₆alkoksy, -C(O)NH₂, C₁₋₆alkyl, -NHC(O)CH₃, halogen og trifluormetyl; og

10 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ og R¹⁶ er hver uavhengig H eller (C₁₋₆)alkyl som eventuelt kan være substituert med 1 til 3 like eller forskjellig halogenatomer;

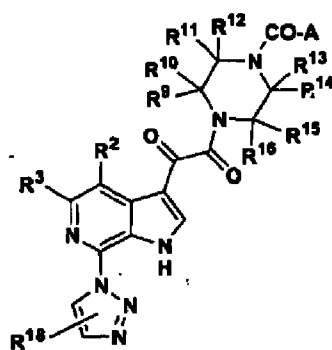
i nærvær av en organometallisk base for å danne forbindelse IIA,

hvor reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra ca. -20 til ca. 50°C og

hvor i forbindelsene IIA og L, R² er F, R³ er H og R¹⁸ er H eller alkyl.

3. Femgangsmåte for fremstilling av forbindelse IIA med strukturen

IIA



- hvor A er valgt fra C₁₋₆alkoksy, aryl og heteroaryl; hvor aryl er fenyl eller naftyl; heteroaryl er valgt fra pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzoimidazolyl og benzotiazolyl; og aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller to like eller forskjellig medlemmer valgt fra amino, nitro, cyano, hydroksy, C₁₋₆alkoksy, -C(O)NH₂, C₁₋₆alkyl, -NHC(O)CH₃, halogen og trifluormetyl; R¹⁸ er H eller alkyl; R² og R³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, cyano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, D og E;
- B er valgt fra gruppen bestående av -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, S(O)₂R⁸, C(O)R⁷, XR^{8a}, (C₁₋₆)alkylNR⁴⁰R⁴¹, (C₁₋₆)alkylCOOR^{8b}; hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicykliske gruppe eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; hvor aryl er naftyl eller substituert fenyl; hvor heteroaryl er et mono- eller bicyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer for et monocyklisk system og opptil 12 atomer i et kondensert bicyklisk system, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; hvor den heteroalicykliske gruppe er en 3 til 7 leddet monocyklisk ring som kan inneholde fra 1 til 2 heteroatomer i ringskjelettet og som kan kondenseres til en benzen- eller pyridinring;
- D er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av C(Q)NR⁵⁵R⁵⁶, hydroksy, cyano og XR⁵⁷;
- X er valgt fra gruppen bestående av NH, NCH₃, O og S;

- E er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl og (C₂₋₆)alkenyl uavhengig er eventuelt substituert med et medlem valgt fra gruppen bestående av fenyl, heteroaryl, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂(C₁₋₆)alkyl og SO₂Ph; hvor heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer;
- F er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, aryloksy, (C₁₋₆)tioalkoksy, cyano, halogen, nitro, -C(O)R⁵⁷, benzyl, -NR⁴²C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴²C(O)-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴²C(O)-aryl, -NR⁴²C(O)-heteroaryl, -NR⁴²C(O)-heteroalicyklisk, en 4, 5- eller 6-leddet cyclisk N-laktam,
- NR⁴²S(O)₂-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴²S(O)₂-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴²S(O)₂-aryl, -NR⁴²S(O)₂-heteroaryl, -NR⁴²S(O)₂-heteroalicyklisk gruppe,
- S(O)₂(C₁₋₆)alkyl, S(O)₂aryl, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, (C₁₋₆)alkylC(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, (C₁₋₆)alkylNR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ og (C₁₋₆)alkylCOOR⁵⁴; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, (C₁₋₆)alkoksy og aryloksy, eventuelt er substituert med én til ni like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen G; hvor aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;
- G er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, aryloksy, cyano, halogen, nitro,
- C(O)R⁵⁷, benzyl, -NR⁴⁸C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴⁸C(O)-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴⁸C(O)-aryl,
- NR⁴⁸C(O)-heteroaryl, -NR⁴⁸C(O)-heteroalicyklisk gruppe, en 4, 5- eller 6-leddet cyclisk N-laktam, -NR⁴⁸(O)₂-(C₁₋₆)alkyl, -NR⁴⁸S(O)₂-(C₃₋₆)cykloalkyl, -NR⁴⁸S(O)₂-aryl, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroaryl, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalicyklisk gruppe, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamid, NR⁴⁸R⁴⁹, (C₁₋₆)alkyl C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, (C₁₋₆)alkylNR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ og

- (C₁₋₆)alkylCOOR⁵⁴; hvor aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;
- 5 R⁷ er valgt fra gruppen bestående av aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller med fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;
- 10 hvor for R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b} aryl er fenyl; heteroaryl er et mono- eller bicyklisk system som inneholder fra 3 til 7 ringatomer for monocykliske systemer og opptil 10 atomer i et bicyklisk system, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; hvor heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;
- 15 R⁸ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₇)cykloalkenyl, (C₂₋₆)alkynyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)cykloalkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₃₋₇)cykloalkenyl, (C₂₋₆)alkynyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én til seks like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;
- 20 R^{8a} er et medlem valgt fra gruppen bestående av aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; hvor hvert medlem uavhengig er eventuelt substituert med én til seks like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til fem like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F;
- R^{8b} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl og fenyl;
- 25 R⁴⁰ og R⁴¹ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av
- (a) hydrogen;
- (b) (C₁₋₆)alkyl eller (C₃₋₇)cykloalkyl substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F; og
- 30 (c) (C₁₋₆)alkoksy, aryl, heteroaryl eller heteroalicyklisk gruppe; eller R⁴⁰ og R⁴¹ tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til danner et medlem valgt fra gruppen

bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, 4-NMe piperazin, piperidin, azepin og morfolin; og

hvor nevnte aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige

5 substituenten valgt fra gruppen F; hvor for R^{40} og R^{41} aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 6 ringatomer, omfattende fra 1 til 4 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin; forutsatt at når B er $C(O)NR^{40}R^{41}$, er minst én av R^{40} og R^{41} ikke valgt fra

10 gruppene (a) eller (b);

R^{42} og R^{43} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, allyl, (C_{1-6}) alkoksy, (C_{3-7}) cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe; eller R^{42} og R^{43} tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til danner et medlem valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, 4-NMe piperazin,

15 piperidin, azepin og morfolin; og hvor nevnte (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoksy, (C_{3-7}) cykloalkyl, aryl, heteroaryl og heteroalicyklisk gruppe eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellig halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen G; hvor for R^{42} og R^{43} aryl er fenyl; heteroaryl er et monocyklisk system som inneholder fra 3 til 6 ringatomer, omfattende fra 1 til 4

20 heteroatomer; heteroalicyklisk gruppe er et medlem valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

R^{46} er valgt fra gruppen bestående av H, OR^{57} og $NR^{55}R^{56}$;

R^{47} er valgt fra gruppen bestående av H, amino, halogen, fenyl og (C_{1-6}) alkyl;

25 R^{48} og R^{49} uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl og fenyl;

R^{54} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C_{1-6}) alkyl;

$R^{54'}$ er (C_{1-6}) alkyl;

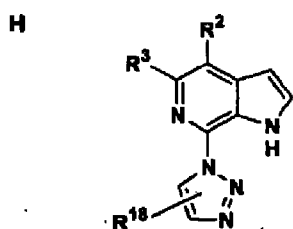
R^{55} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C_{1-6}) alkyl;

30 R^{56} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C_{1-6}) alkyl; og

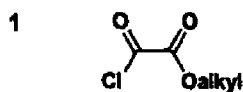
R^{57} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl og fenyl,

hvor A er valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} alkoksy, aryl og heteroaryl; hvor nevnte

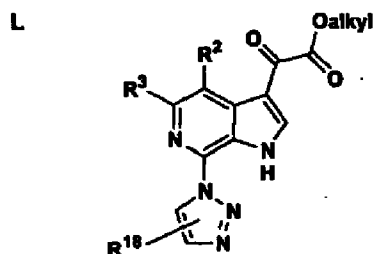
aryl er fenyl eller naftyl; nevnte heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, kinolinyll, isokinolinyll, benzofuranyl, benzotienyl, benzoimidazolyl og benzotiazolyl; og nevnte aryl eller heteroaryl eventuelt er substituert med én eller to like eller forskjellige medlemmer valgt fra gruppen bestående av amino, nitro, cyano, hydroksy, C₁-alkoksy, -C(O)NH₂, C₁₋₆alkyl, -NHC(O)CH₃, halogen og trifluormetyl; og R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ og R¹⁶ er hver uavhengig H eller (C₁₋₆)alkyl som eventuelt kan være substituert med 1 til 3 like eller forskjellige halogenatomer; som omfatter å utsette forbindelse H som definert i krav 1 med strukturen



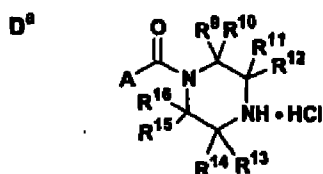
for en Grignard acyleringsreaksjon hvor syreklorid 1



omsettes med forbindelse H for å danne forbindelse L



og omsetning av forbindelse L med en forbindelse D^a med strukturen



i nærvær av en organometallisk base for å danne forbindelse IIA.

4. Fremgangsmåte som definert i krav 3 hvor Grignard acyleringsreaksjon utføres i nærvær av C₂H₅MgCl i et organisk løsningsmiddel, 2-CH₃THF og organisk base,

hvor Grignard acyleringsreaksjon utføres ved en temperatur i området fra Ca. -40 til Ca. -50°C,

hvor i forbindelser IIA, L og H, R² er F og R³ er H og

hvor reaksjonen mellom forbindelse L og forbindelse D^a utføres ved en temperatur i

5 området fra ca. -5 til ca. 5°C.

1/5

FIG. 1

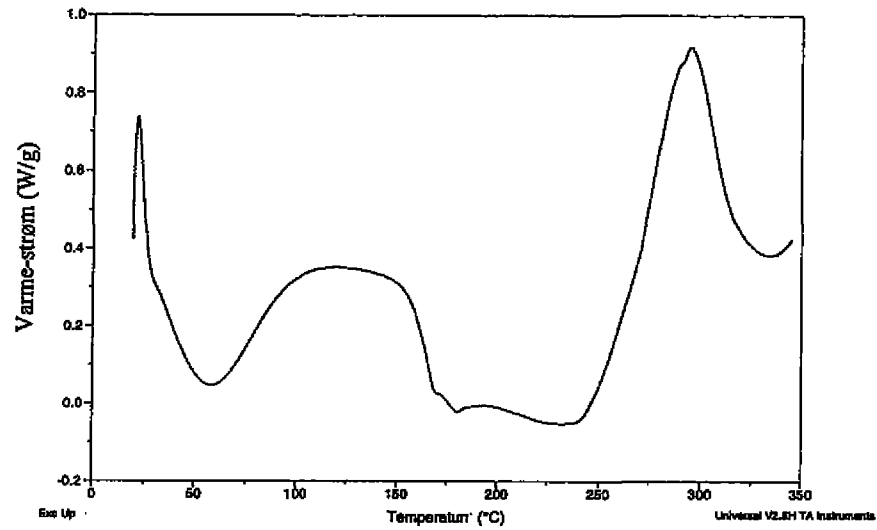
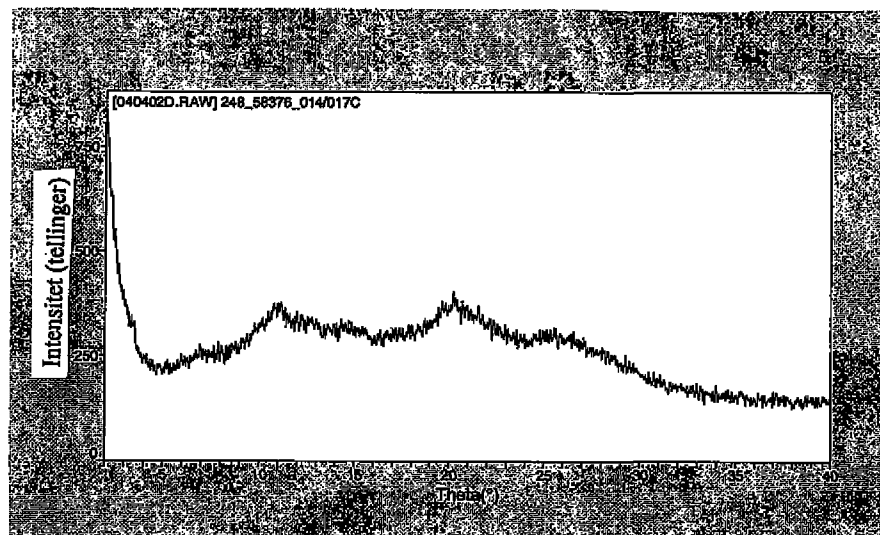
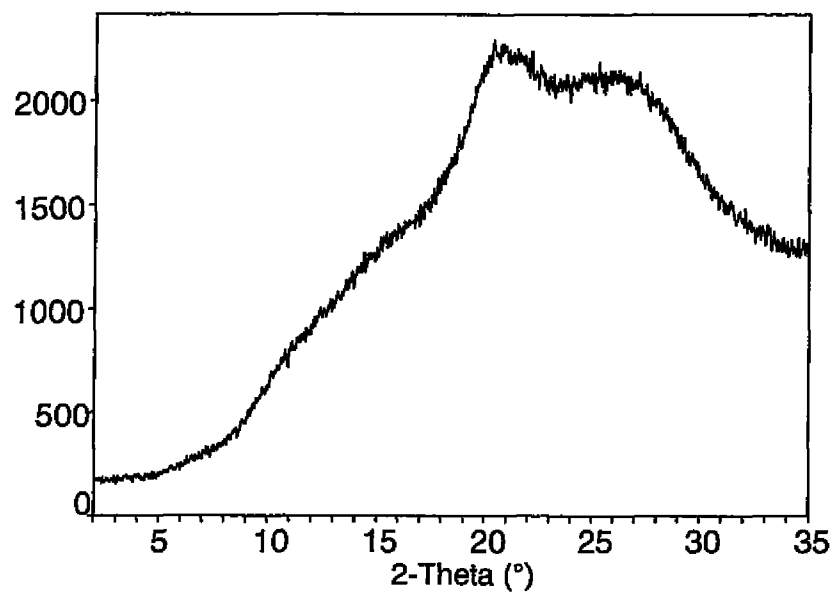
DSC termogram av amorf II/PVP (Flash-avdampning)

FIG. 2

PXRD mønster av amorf II/PVP (Flash-avdampning)

2/5

FIG. 3

PXRD mønster av spray-tørket amorf IL/PVP-K30 (SDI)

3/5

FIG. 4a

DSC

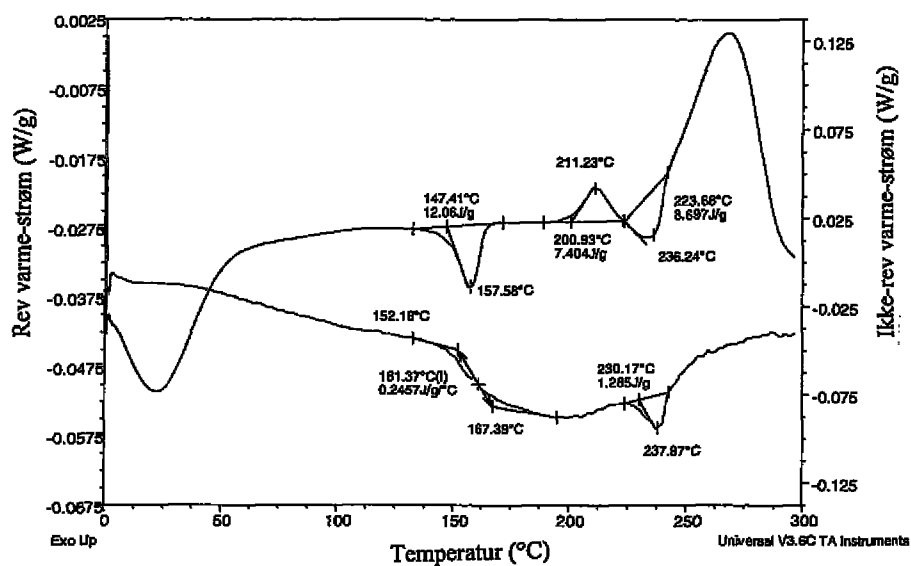
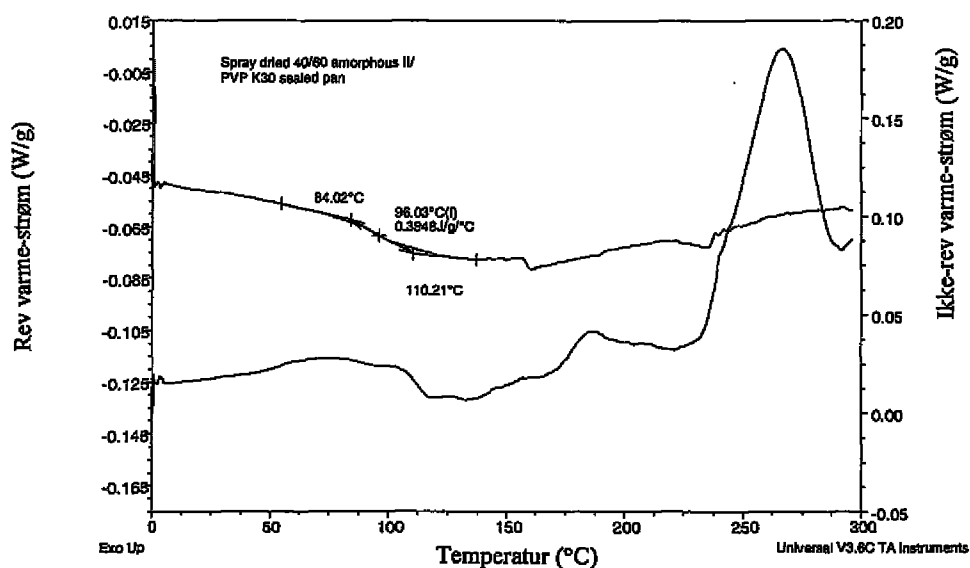


FIG. 4b

DSC



Modulerte DSC-kurver av amorf II/PVP K30 fremstilt ved spray-tørking

4/5

FIG. 5

N-1 PXRD

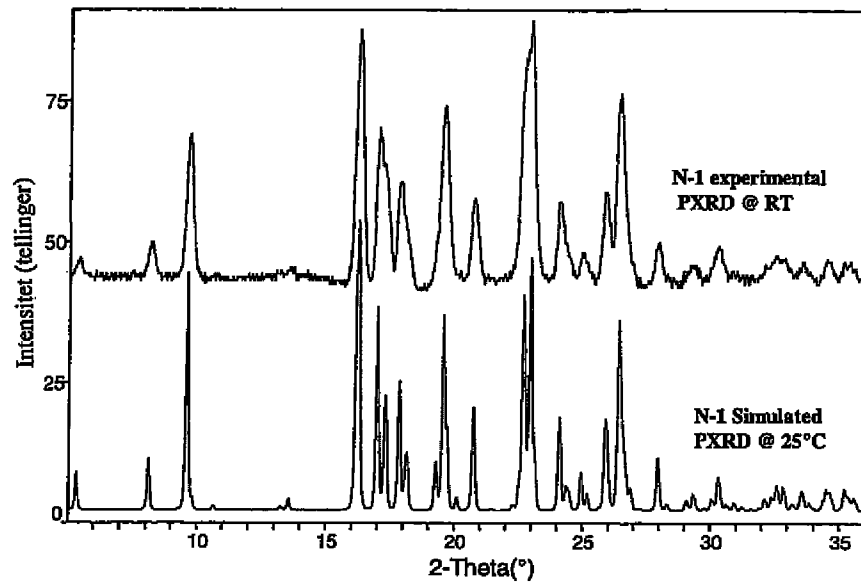
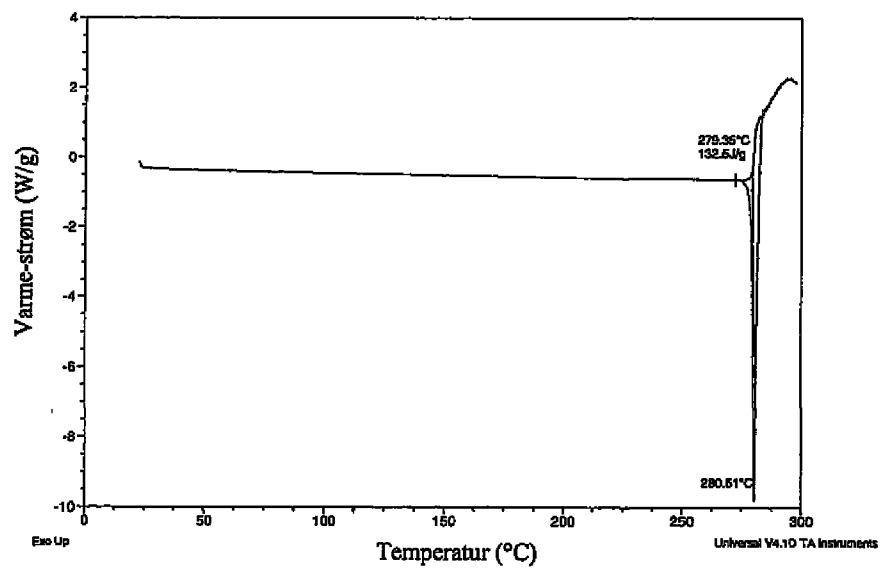


FIG. 6

N-1 DSC



5/5

FIG. 7

N-1 TGA

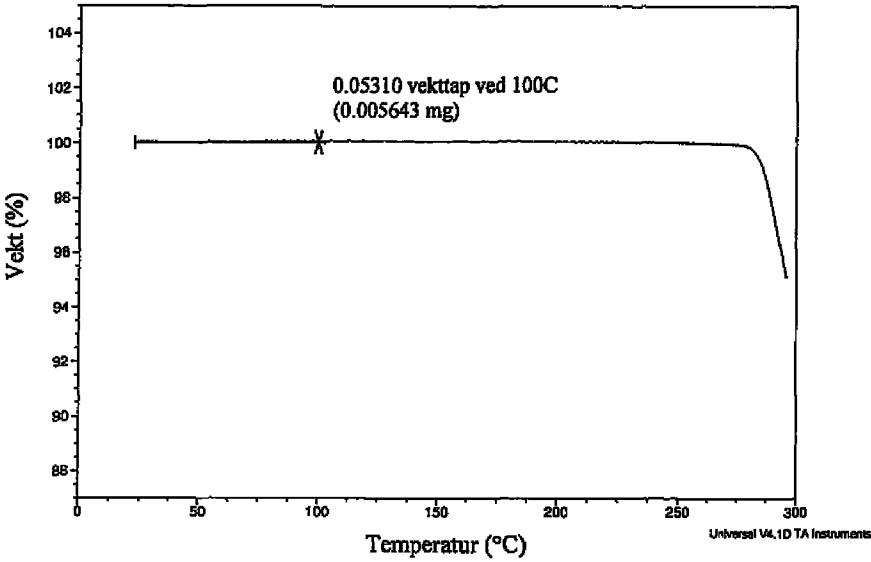


FIG. 8

N-1 Fukt-sorpsjonisotermer

Adsorpsjon/desorpsjonisotermer

