



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
**Magyar Szabadalmi Hivatal**

(11) Lajstromszám: **224 497**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 97 01048**

(22) A bejelentés napja: **1997. 06. 13.**

(40) A közzététel napja: **1998. 12. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 10. 28.**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 D 487/04**

C 07 D 231/40

C 07 D 295/26

(30) Elsőbbségi adatok:

**9612514.1**      **1996. 06. 14.**      **GB**

(72) Feltalálók:

**Dunn, Peter James, Sandwich, Kent (GB);**  
**Wood, Albert Shaw, Sandwich, Kent (GB)**

(73) Jogosult:

**Pfizer Ireland Pharmaceuticals partnership,**  
**County Dublin (IE)**

(74) Képviselő:

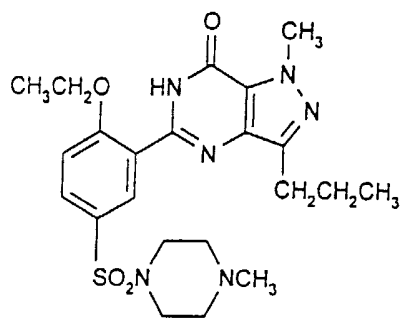
**DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,**  
**Budapest**

(54) **Új eljárás szildenafil előállítására és a felhasznált új köztitermékek**

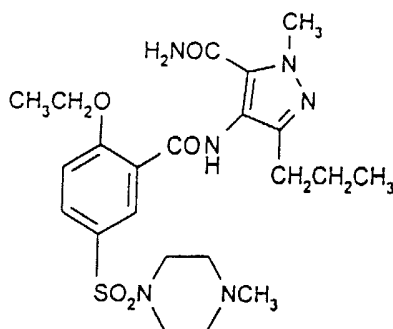
(57) Kivonat

A találmány szerinti eljárás értelmében az (I) képletű  
vegyületet a (II) képletű vegyületből állítják elő bázikus

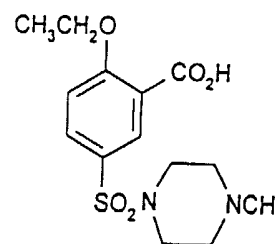
körülmények között végzett ciklizálással. A találmány  
tárgyát képezik a (II) és (V) képletű új köztitermékek is.



(I)



(II)



(V)

**HU 224 497 B1**

A találmány az (I) képletű 5-[2-etoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-(n-propil)-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, más néven szildenafilil előállítására alkalmas eljárásra és az eljárásban alkalmazott köztitermékekre vonatkozik. A sildenafilil – amelyet eredetileg az EP-A-0463756 számon publikált szabadalmi leírásban ismertettek – többek között különösen alkalmas férfiak erektív zavarainak kezelésére (lásd WO-A-94/28902).

Közelebbről, a találmány a sildenafilil előállítására alkalmas olyan eljárásra vonatkozik, amely hatékonyabb, mint az EP-A-0463756 számú szabadalmi leírásban ismertett eljárás, és amellyel meglepő módon közvetlenül gyógyászatilag elfogadható minőségben állítható elő a sildenafilil, ezáltal nincsen szükség a soron következő tisztítási lépésekre. A leírásban klinikailag elfogadható minőségű sildenafilil alatt olyan anyagot értünk, amely humángyógyászati alkalmazásra megfelelő tisztasággal rendelkezik.

A találmány szerinti eljárás kulcslépése a sildenafilil közvetlen prekursora, azaz a (II) képletű biszamid gyűrűzárási reakciója.

A találmány szerinti eljárás értelmében az (I) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (II) képletű vegyületet ciklizáljuk.

Hasonló ciklizálási reakciót a J. Med. Chem. 30, 91 (1981) irodalmi helyen ismertetnek, a reakciót polifoszforsav jelenlétében 140 °C-on játszatják le.

A találmány szerinti eljárás előnyös kiviteli alakjában a ciklizálást bázis jelenlétében hajtjuk végre, előnyösen oldószerben, majd adott esetben a reakcióelegyet semlegesítjük.

A bázist 1–12 szénatomos alkanol, 3–12 szénatomos cikloalkanol, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkanol, ammónia, (1–12 szénatomos)-alkil-amin, di(1–12 szénatomos)-alkil-amin, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-amin, N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil]-N-[(1–12 szénatomos)-alkil]-amin, di(3–8 szénatomos)-cikloalkil-amin, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil-amin, N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil]-N-[(1–12 szénatomos)-alkil]-amin, N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil]-N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil]-amin, di[(3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil]-amin, és imidazol, triazol, pirrolidin, piperidin, heptametilén-imin, morfolin, tiomorfolin és 1-(1–4 szénatomos)-alkil-piperazin közül választott heterociklusos amin fémsója; fém-hidrid, fém-hidroxid és fém-oxid közül választjuk (ahol a fent említett fém lítium, nátrium, kálium, rubídium, cézium, berillium, magnézium, kalcium, stroncium és bárium lehet).

A bázist előnyösen az alábbi csoportból választjuk: 1–12 szénatomos alkanol, 3–12 szénatomos cikloalkanol és (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkanol alkálifém- vagy alkáliföldfémsója; ammónia, N-(szekunder vagy terciér 3–6 szénatomos)-alkil-N-(primer, szekunder vagy terciér 3–6 szénatomos)-alkil-amin, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-amin, N-(3–8 szénatomos)-cikloalkil-N-(primer, szekunder vagy terciér

3–6 szénatomos)-alkil-amin, di(3–8 szénatomos)-cikloalkil-amin és 1-metil-piperazin alkálifémsója; és alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidridek, -hidroxidok, -oxidok.

Az oldószeret az alábbi csoportból választjuk:  
 5 1–12 szénatomos alkanol, 3–12 szénatomos cikloalkanol, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkanol, 3–9 szénatomos alkanon, 4–10 szénatomos cikloalkanon, 5–12 szénatomos alkil-éter, 1,2-dimetoxi-etán, 1,2-dietoxi-etán, diglim, tetrahydrofurán,  
 10 1,4-dioxán, benzol, toluol, xilol, klór-benzol, diklór-benzol, acetonitril, dimetil-szulfoxid, szulfolán, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidin-2-on, pirrolidin-2-on, piridin és víz, és ezek elegyei.

Oldószerként előnyösen etanolt, 2-propanolt, szekunder vagy terciér 4–12 szénatomos alkanolt, 3–12 szénatomos cikloalkanol, terciér 4–12 szénatomos cikloalkanol, szekunder vagy terciér (3–7 szénatomos)-cikloalkil-(2–6 szénatomos)-alkanol, 3–9 szénatomos alkanont, 1,2-dimetoxi-etánt, 1,2-dietoxi-etánt, diglimet, tetrahydrofuránt, 1,4-dioxánt, toluolt, xilolt, klór-benzolt, 1,2-diklór-benzolt, acetonitrilt, dimetil-szulfoxidot, szulfolánt, dimetil-formamidot, N-metil-pirrolidin-2-ont, piridint és vizet, vagy ezek elegyeit alkalmazzuk.

25 A találmány egy további előnyös kiviteli alakja szerint a bázist 1,0–5,0 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk, és a reakciót 50–170 °C közötti hőmérsékleten, 3–170 órán keresztül játszadjuk le.

A találmány szerinti eljárás még előnyösebb kiviteli alakjában bázisként 1–12 szénatomos alkanol, 4–12 szénatomos cikloalkanol, ammónia, ciklohexil-amin és 1-metil-piperazin lítium-, nátrium- és káliumsóját; lítium-, nátrium- és kálium-hidrideket; bárium-oxidot; és oldószerként etanolt, terciér 4–10 szénatomos alkoholt, terciér 6–8 szénatomos cikloalkanol, tetrahydrofuránt, 1,4-dioxánt vagy acetonitrilt alkalmazunk, a reakciót 60–105 °C hőmérsékleten játszadjuk le, és a bázist 1,1–2,0 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk.

40 Egy még előnyösebb kiviteli alak szerint az eljárásban bázisként 1–12 szénatomos lítium-, nátrium- vagy kálium-alkoxidot, lítium-, nátrium- vagy kálium-hidridet, nátrium-amidot vagy nátrium-ciklohexil-amidot; oldószerként etanolt, terc-butanol, terc-amil-alkoholt, 1-metil-ciklohexanol, tetrahydrofuránt vagy 1,4-dioxánt alkalmazunk, és a reakciót 3–60 órán keresztül játszadjuk le.

Egy különösen előnyös kiviteli alak szerint az eljárásban bázisként nátrium-etoxidot, nátrium-terc-butoxidot, kálium-terc-butoxidot vagy nátrium-hidridet; és oldószerként etanolt, terc-butanol, terc-amil-alkoholt vagy tetrahydrofuránt alkalmazunk.

A fenti definíciókban – hacsak másképp nem említjük – az alkilcsoport vagy a cikloalkilgyűrű egyenes vagy elágazó szénláncú lehet.

55 Az (I) képletű vegyületet szokásos eljárásokkal izolálhatjuk és tisztíthatjuk. Így például abban az esetben, ha az (I) képletű vegyületet só formájában állítottuk elő, a reakcióelegyet kívánt esetben hígítjuk, majd semlegesítjük, a terméket szűrővel vagy extrahálással  
 60 összegyűjtjük, és kívánt esetben átkristályosítjuk.

Az (I) képletű vegyületet célszerűen szokásos kromatográfias eljárásokkal is izolálhatjuk és/vagy tisztíthatjuk.

Az (I) képletű vegyület előállításához szükséges (II) képletű vegyületet az 1. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő szokásos módon.

A fenti eljárás értelmében a (IV) képletű vegyületet a (III) képletű 2-etoxi-benzoészavból állítjuk elő klórszulfonilezéssel. Közelebről, a (III) képletű vegyületet körülbelül 1 mólekivalens tionil-klorid és körülbelül 4 mólekivalens klór-szulfonsav jéggel hűtött elegyéhez adjuk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 25 °C alatt tartjuk; ezután a reakciót szobahőmérsékleten hagyjuk végbemenni.

A (IV) képletű vegyületet az 1-metil-piperazin N-szulfonilezésével alakítjuk (V) képletű vegyületté, a reakciót egy lépésben vagy két lépésben végezhetjük. Az egylépéses eljárásban körülbelül 2,3 mólekivalens 1-metil-piperazint adunk a (IV) képletű vegyület vizes szuszpenziójához körülbelül 10 °C-on, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 20 °C alatt tartjuk; a reakcióelegy hőmérsékletét ezután körülbelül 10 °C-on tartjuk. Alternatív módon az 1-metil-piperazin mennyiségét körülbelül 1,1 mólekivalensre csökkenthetjük azáltal, hogy körülbelül 1 mólekivalens nátrium-hidroxidot alkalmazunk segédbázisként. A kétlépéses eljárásban a (IV) képletű vegyület megfelelő oldószerezrel, például acetonnal készült oldatát adjuk körülbelül 10% feleslegben lévő 1-metil-piperazin és körülbelül 10% feleslegben lévő megfelelő savakceptor, például egy tercier bázis, így például trietil-amin elegyéhez, miközben a reakció-hőmérsékletet 20 °C alatt tartjuk. Abban az esetben, ha trietil-amin alkalmazunk segédbázisként, az (V) képletű vegyület hidrogén-klorid-trietil-amin kettős sóját kapjuk köztitermékként, amelyet (VA) képletű vegyületként azonosítva izolálunk. Ezt a sót vízzel végzett kezeléssel alakíthatjuk (V) képletű vegyületté.

Az (V) képletű vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy (1–4 szénatomos)-alkil-2-etoxi-benzoátot [amelyet a (III) képletű vegyület szokásos észterezésével állítunk elő] alkalmazunk a klórszulfonilezési reakcióban szubsztrátként, majd a kapott szulfonil-kloridot a fent ismertetett módon 1-metil-piperazinnal kezeljük, és ezt követően az észtercsoportot szokásos módon hidrolizáljuk. Az (V) képletű vegyületet egyéb ismert szintetikus eljárásokkal is előállíthatjuk szalicilsavból és annak származékaiból.

Az (V) képletű vegyület kapcsolását a (VII) képletű vegyülettel az amidkötés kialakítására szolgáló számos ismert reakció bármelyikével végezhetjük. Így például az (V) képletű vegyület karbonsav funkciós csoportját először körülbelül 5% feleslegben lévő reagens, például N,N'-karbonil-diimidazol alkalmazásával aktiváljuk megfelelő oldószerezben, például etil-acetátban szobahőmérséklet és körülbelül 80 °C közötti hőmérsékleten, majd a köztitermékként kapott imidazolidet körülbelül 20–60 °C-on reagáltatjuk a (VII) képletű vegyülettel.

A (VII) képletű amino-pirazolt a megfelelő (VI) képletű nitro-pirazol szokásos módon végzett redukálásá-

val, például palládium által katalizált hidrogénezéssel állíthatjuk elő megfelelő oldószerezben, például etil-acetátban. A (VII) képletű vegyület így kapott oldatát közvetlenül felhasználhatjuk szűrés után az (V) képletű vegyülettel történő kapcsolási reakcióban.

A (II) képletű vegyület ciklizálásával kapjuk az (I) képletű vegyületet, a reakció hozama elérheti a 95%-ot is. Így az (I) képletű vegyület összhozama a (III) képletű benzoészavszármazékból, mint kiindulási anyagból attól függően, hogy a szulfonilezési reakciót egy vagy két lépésben végezzük, elérheti az 51,7%-ot, illetve a 47,8%-ot is. Ez az EP-A-0463756 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljáráshoz képest igen előnyös, mivel abban az (I) képletű vegyület összhozama 2-etoxi-benzoil-kloridból [és így a (III) képletű vegyületből is, feltételezve, hogy abból a savkloridot kvantitatív hozammal állíthatjuk elő] 27,6%. Egy másik összehasonlításban az (I) képletű vegyület összhozama a (VI) képletű nitro-pirazolra vonatkoztatva elérheti a 85,2%-ot a találmány szerinti eljárással, míg az EP-A-0463756 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárással az (I) képletű vegyület összhozama a (VI) képletű vegyületből 23,1%.

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárás az (I) képletű vegyület előállítására hatékonyabb és előnyösebb, mint az ismert eljárás, és a (II), (V) és (VA) képletű köztitermékek is a találmány részét képezik.

Az (I) képletű vegyület találmány szerinti szintézisét és a köztitermékeket az alábbi példákkal és referencia-példákkal szemléltetjük. Abban az esetben, ha az (I) képletű vegyületet nem izoláljuk és (amennyiben szükséges) tisztítjuk, a hozamokat a reakcióelegyek analízisével határozzuk meg, kvantitatív vékonyréteg-kromatográfias eljárással (TLC), szilikagél 60 lemezeket (Merck) és oldószerezrendszerként toluol/metil-alkohollal denaturált szesz/0,880 g/cm<sup>3</sup> sűrűségű vizes ammóniaelegyeket alkalmazva, és/vagy nagynyomású folyadékkromatográfias eljárással (HPLC), 15 cm-es fordított fázisú C18 oszloppal ellátott Gilson berendezést és mozgó fázisként trietil-amin/vizes acetoni-triles foszfor-savpuffer/metanol elegyeket alkalmazva.

Az <sup>1</sup>H-magmágneses rezonancia (NMR) spektrumokat Varian Unity 300 spektrométerrel vettük fel, a spektrumok minden egyes esetben összhangban voltak a várt szerkezetekkel. A jellegzetes kémiai eltéréseket (δ) ppm-ben adtuk meg tetrametil-szilán belső standard alkalmazásával, a csúcsokat a szokásos rövidítésekkel jelöltük, így például s=szingulett, d=dublett, t=triplett, q=kvartett, h=hextett, m=multipllett, br=széles.

A szobahőmérséklet 20–25 °C-ot jelent.

Cím szerinti vegyület alatt az 5-[2-etoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-(n-propil)-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ont értjük.

#### 1. példa

12,32 g (0,025 mol) 29. példa szerinti vegyület 61 ml terc-butanollal készült, kevert szuszpenziójához 3,37 g (0,030 mol) kálium-terc-butoxidot adunk, és a kapott elegyet 8 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Hoz-

záadunk 62,5 ml vizet, majd a kapott oldatot tiszta lombikba átszűrjük, és cseppenként kezeljük 2,3 ml tömény sósavoldattal 62,5 ml vízzel készült, tiszta oldatával. A kicsapódott terméket pH 7 értéken, 10 °C-on 1 órán keresztül granuláljuk, majd szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk, és vákuumban szárítjuk. 10,70 g (90,2%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 189–190 °C.

Elemanalízis-eredmények a  $C_{22}H_{30}N_6O_4S$  összegképlet alapján:

számított: C=55,68%, H=6,37%, N=17,71%;

talált: C=55,55% H=6,34% N=17,69%.

$^1H$ -NMR-spektrum ( $CD_3SOCD_3$ )  $\delta$ : 0,94 (3H, t), 1,32 (3H, t), 1,73 (2H, h), 2,15 (3H, s), 2,35 (4H, br s), 2,76 (2H, t), 2,88 (4H, br s), 4,14 (3H, s), 4,18 (2H, q), 7,36 (1H, d), 7,80 (2H, m), 12,16 (1H, br s).

A termék analízise HPLC-vel és kvantitatív TLC-vel azt jelzi, hogy klinikai alkalmazásra megfelelő minőségű anyagot kaptunk közvetlenül a reakcióelegyből.

A klinikai minőségű anyag hozama 95%-ra növelhető azáltal, hogy a ciklizálást koncentráltabb körülmények között hajtjuk végre.

#### 2–5. példák

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló eljárásokkal, különféle oldószereket alkalmazva klinikai mi-

nőségű anyagot állítottunk elő, az 1. táblázatban ismertetett hozamokkal. A reakciót visszafolyató hűtő alatti forralás közben játszottuk le ugyanúgy, mint az 1. példában, kivéve a 2. és 5. példát, ahol a reakció hőmérséklete 100 °C.

1. táblázat

Példa száma	Oldószer	Reakció-idő (óra)	Hozam (%)
2.	terc-amil-alkohol	5	78
3.	etanol	9,5	83
4.	tetrahidrofurán	32	81
5.	1-metil-ciklohexanol	4	65

#### 6–9. példák

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon eljárva, különféle oldószerek és bázisok alkalmazásával klinikai minőségű anyagot állítottunk elő, a 2. táblázatban ismertetett hozamokkal. A reakciót visszafolyató hűtő alatti forralás közben játszottuk le ugyanúgy, mint az 1. példában, kivéve a 9. példát, ahol a reakció hőmérséklete 100 °C.

2. táblázat

Példa száma	Bázis	Oldószer	Reakcióidő (óra)	Hozam (%)
6.	nátrium-etoxid	terc-butanol	10	85
7.	nátrium-etoxid	etanol	7	82,5
8.	nátrium-hidrid	tetrahidrofurán	48	84
9.	céziium-karbonát	terc-amil-alkohol	17	71

#### 10. példa

Klinikai minőségű anyagot állítottunk elő 88% hozammal az 1. példában leírt eljáráshoz hasonló módon, de a kationt változtattuk, azaz bázisként nátrium-terc-butoxidot alkalmaztunk, és a reakciót 24 órán keresztül játszottuk le.

#### 11. példa

Klinikai minőségű anyagot állítottunk elő 71% hozammal az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, de a bázis mólarányát változtattuk, azaz 5,0 mólekvalens kálium-terc-butoxidot alkalmaztunk, és a reakciót visszafolyató hűtő alatti forralás közben 18 órán keresztül játsztuk le.

#### 12. példa

Az 1. példa szerinti reakciókörülmények további változtatásával, 1,6 mólekvalens kálium-terc-butoxidot (4,49 g, 0,040 mol) alkalmazva, és a reakciót 60 °C-on 55 órán keresztül lejátszva a cím szerinti

vegyületet 87% hozammal kaptuk, tisztasága nagyobb, mint 99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 13. példa

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, oldószerként 1,4-dioxánt alkalmazva, és a reakciót 100 °C-on 4 órán keresztül lejátszva kaptuk a cím szerinti vegyületet 87% hozammal, tisztasága >99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 14. példa

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, oldószerként 1,2-dimetoxi-etánt alkalmazva, és a reakciót 30 órán keresztül lejátszva kaptuk a cím szerinti vegyületet 85% hozammal, tisztasága >99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 15. példa

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, oldószerként 3,7-dimetil-oktán-3-olt alkalmazva,

és a reakciót 100 °C-on 16 órán keresztül lejárta kaptuk a cím szerinti vegyületet 83% hozammal, tisztasága >99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 16. példa

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, bázisként nátrium-n-decoxidot, oldószerként 1,4-dioxánt alkalmazva, és a reakciót 100 °C-on 20 órán keresztül lejárta kaptuk a cím szerinti vegyületet 74% hozammal, tisztasága >99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 17. példa

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, bázisként nátrium-amidot, oldószerként 1,4-dioxánt alkalmazva, és a reakciót 100 °C-on 18 órán keresztül lejárta kaptuk a cím szerinti vegyületet 85% hozammal, tisztasága >99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 18. példa

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, bázisként nátrium-ciklohexil-amidot, oldószerként 1,4-dioxánt alkalmazva, és a reakciót 100 °C-on 6,5 órán keresztül lejárta kaptuk a cím szerinti vegyületet 91% hozammal, tisztasága >99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 19. példa

Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon, bázisként nátrium-4-metil-piperazidot, oldószerként 1,4-dioxánt alkalmazva, és a reakciót 100 °C-on 8 órán keresztül lejárta kaptuk a cím szerinti vegyületet 84% hozammal, tisztasága >99% HPLC és TLC analízis szerint.

#### 20–21. példák

Az 1. példában ismertetett reakciókörülmények között, nátrium-metoxid alkalmazásával metanolban, 32 órán keresztül, négykomponensű elegyet kaptunk, amelyből a cím szerinti vegyületet kromatográfiás eljárással izoláltuk, a hozam 34,5%. Kálium-terc-butoxidot alkalmazva metanolban 40 órán keresztül olyan termékelegyet kaptunk, amely TLC és NMR-spektroszkópiás analízis szerint 69% hozamban tartalmazza a cím szerinti vegyületet.

#### 22. példa

Az 1. példában ismertetett reakciókörülmények között, bárium-etoxidot alkalmazva (10 vegyes%-os etanolos oldat formájában) terc-amil-alkoholban 100 °C-on 20 órán keresztül, 76,5% hozammal kaptuk a nyersteget, amely TLC és HPLC analízis szerint közelítőleg 75,5% hozamban tartalmazza a cím szerinti vegyületet.

#### 23. példa

Az 1. példában ismertetett reakciókörülmények között, összesen 3,6 mólekvalens (3×1,2 mólekvalens részletekben adva) lítium-diizopropil-amid [a monotet-

rahidrofuránkomplex 1,5 mol/l koncentrációjú, ciklohexánnal készült formájában] alkalmazásával, vízmentes 1,4-dioxánban, először 0 °C-on 15 percen keresztül, majd szobahőmérsékleten 1 órán keresztül, és ezután 100 °C-on, összesen 140 óra reakcióidővel 60,5 tömeg% hozammal szolgáltatva a nyersteget, amely TLC és HPLC analízis szerint közelítőleg 55,5% hozamban tartalmazza a cím szerinti vegyületet.

#### 24. példa

9,85 g (0,02 mol) 29. példa szerint előállított vegyület 30 ml etanollal készült, kevert szuszpenziójához 3,96 g (0,06 mol) 85%-os kálium-hidroxid-pasztillát adunk, majd 30 ml víz hozzáadásával tiszta oldatot kapunk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, ezután az etanol fő tömegét vákuumbepárlással eltávolítjuk. A kapott elegyet 60 ml vízzel hígítjuk, híg kénsavval pH 7 értékre állítjuk, és a kicsapódott terméket 30 percen keresztül granuláljuk. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mosuk, és vákuumban szárítjuk. 7,96 g terméket kapunk, amelyben HPLC analízis szerint 96,4% a cím szerinti vegyület.

#### 25–27. példák

Az 1. példában ismertetett reakciókörülmények között, bárium-oxidot alkalmazva acetonnitrilben, refluxhőmérsékleten 52 órán keresztül 89% cím szerinti vegyületet szolgáltat, amelynek tisztasága több mint 99% HPLC és TLC analízis szerint.

Az eljárást megismételve, de oldószerként dimezil-formamidot alkalmazva 100 °C-on 31 órán keresztül, 75,5 tömeg% hozammal kaptuk a nyersteget, amely TLC és HPLC analízis szerint közelítőleg 54% hozamban tartalmazza a cím szerinti vegyületet.

Az eljárást újból megismételve, oldószerként piridint alkalmazva 100 °C-on 16 órán keresztül olyan nyersteget szolgáltat, amely TLC és HPLC analízis szerint legfeljebb 90% hozamban tartalmazza a cím szerinti vegyületet a bárium-só-szennyeződés miatt.

#### 28. példa

2-Etoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il-szulfonil)-benzooesav

(a) Eglyépéses eljárás

34,4 g (0,130 mol) 1. referenciapélda szerint előállított vegyület 124 ml vízzel készült, kevert szuszpenziójához 10 °C-on 33,6 ml (0,303 mol) 1-metil-piperazint adunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 20 °C alatt tartjuk. A kapott oldatot ezután körülbelül 10 °C-ra lehűtjük, és 5 perc elteltével megkezdődik a szilárd anyag kristályosodása. További 2 óra elteltével a szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, jeges vízzel mossuk, és vákuumban szárítjuk. 36,7 g nyersteget kapunk.

A nyersteget egy részét (15,0 g) acetonban, keverés közben 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralva tisztítjuk; a kapott szuszpenziót szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és a kristályos, szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, és vákuumban szárítjuk.

11,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 198–199 °C. A termék <sup>1</sup>H-NMR-spektruma azonos az alábbi (b) eljárás szerint előállított termékével.

(b) Kétlépéses eljárás

50,0 g (0,189 mol) 1. referenciapélda szerint előállított vegyület 150 ml acetonnal készült oldatát cseppenként hozzáadjuk 20,81 g (0,208 mol) 1-metil-piperazin és 28,9 ml (0,207 mol) trietil-amin kevert elegyéhez, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 20 °C alatt tartjuk. A beadagolás közben fehér, kristályos, szilárd anyag válik ki, az elegyet 1,5 órán keresztül tovább keverjük. A terméket szűrjük, acetonnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. 78,97 g cím szerinti vegyületet kapunk hidroklorid-trietil-amin kettős só formájában, olvadáspontja 166–169 °C.

Elemanalízis-eredmények a C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

számított: C=51,55%, H=7,79%, N=9,02%,  
Cl=7,61%;

talált: C=51,33%, H=8,14%, N=9,06%,  
Cl=8,02%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) δ: 1,17 (9H, t), 1,32 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,47 (6H, br s), 2,86 (2H, br s), 3,02 (6H, q), 4,18 (2H, q), 7,32 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,85 (1H, d).

30,0 g fenti kettős só 120 ml vízzel keverve majdnem tiszta oldatot kapunk, amelyből gyorsan szilárd anyag kezd kikristályosodni. 2 óra elteltével a szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk, és vákuumban szárítjuk. 14,61 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában. Az anyag egy részét vizes etanolból átkristályosítjuk, a kapott anyag olvadáspontja 201 °C.

Elemanalízis-eredmények a C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

számított: C=51,21%, H=6,14%, N=8,53%;  
talált: C=51,09%, H=6,16%, N=8,43%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, t), 2,12 (3H, s), 2,34 (4H, br s), 2,84 (4H, br s), 4,20 (2H, q), 7,32 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,86 (1H, d).

29. példa

4-[2-Etoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il-szulfonil)-benzamido]-1-metil-3-(n-propil)-pirazol-5-karboxamid

408,6 g (1,24 mol) 28. példa szerint előállított vegyület 1,50 l etil-acetáttal készült, kevert szuszpenziójába 1,36 l etil-acetáttal bemosunk 210,8 g (1,30 mol) N,N'-karbonil-diimidazolt, és a kapott elegyet 55 °C-on 0,5 órán keresztül melegítjük, majd további 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és ezután szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Hozzáadjuk a 3. referenciapélda szerint előállított vegyület etil-acetátos oldatát [2,185 kg oldat, amely 204 g (1,12 mol) amint tartalmaz], és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 72 órán keresztül keverjük. A kapott kristályos, szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük, és vákuumban szárítjuk. 425 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 204–206 °C. A kapott anyagot az anyalúgból koncentrációval kinyert 70 g második hozadék-

kal egyesítjük. Az analitikai mintát vizes metanolból történő átkristályosítással kapjuk, olvadáspontja 206–208 °C.

Elemanalízis-eredmények a C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

számított: C=53,64%, H=6,55%, N=17,06%;

talált: C=53,65%, H=6,54%, N=17,07%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,66 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,45 (4H, m), 2,52 (2H, t), 3,05 (4H, br s), 4,05 (3H, s), 4,40 (2H, q), 5,61 (1H, br s), 7,61 (1H, d), 7,65 (1H, br s), 7,90 (1H, dd), 8,62 (1H, d), 9,25 (1H, br s).

30. példa

Metil-2-etoxi-5-(4-metil-piperazin-1-il-szulfonil)-benzoát

27,87 g 4. referenciapélda szerint előállított nyers-termék 140 ml acetonnal készült oldatát 10 perc alatt, cseppenként hozzáadjuk 11,02 g (0,11 mol) 1-metil-piperazin és 15,3 ml (0,11 mol) trietil-amin 140 ml acetonnal készült, jéggel hűtött, kevert oldatához, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 20 °C alatt tartjuk. A beadagolás során fehér csapadék képződik. Az elegyet 4 órán keresztül tovább keverjük, majd szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, és a maradékot toluollal azeotróposan desztilláljuk. 41,9 g halványbarna, gumyszerű anyagot kapunk. Ezt a nyers-terméket 100 ml vízzel keverve granuláljuk 2 órán keresztül, majd a kapott anyagot szűrővel összegyűjtjük, 2×50 ml vízzel mossuk, és vákuumban, 50 °C-on szárítjuk. Cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 110–111 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (3H, t), 2,27 (3H, s), 2,47 (4H, t), 3,03 (4H, t), 3,90 (3H, s), 4,18 (2H, q), 7,04 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,15 (1H, d).

A fenti módon előállított vegyület azonosnak bizonyult a 28. példa szerint előállított vegyület szokásos metilészterezésével előállított vegyülettel.

A fenti módon előállított vegyület szokásos lúgos hidrolízise a 28. példa szerinti vegyülettel azonos terméket eredményez.

1. referenciapélda

5-(Klór-szulfonil)-2-etoxi-benzoésav

11 ml (0,151 mol) tionil-klorid és 41,3 ml (0,621 mol) klór-szulfonsav kevert és jéggel hűtött elegyéhez 25,0 g (0,150 mol) olvasztott 2-etoxi-benzoésavat adunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 25 °C alatt tartjuk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd 270 g jég és 60 ml víz kevert elegyébe öntjük, piszkosfehér csapadék válik ki. Az elegyet 1 órán keresztül tovább keverjük, majd a terméket szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk, és vákuumban szárítjuk. 36,08 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek egy részét hexán/toluol elegyből átkristályosítjuk. Az átkristályosított anyag olvadáspontja 115–116 °C.

Elemanalízis C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>5</sub>S összegképlet alapján:

számított: C=40,84%, H=3,43%;

talált: C=41,02%, H=3,27%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,64 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,26 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,80 (1H, d).

### 2. referenciapélda

**4-Amino-1-metil-3-(n-propil)-pirazol-5-karboxamid** 5  
237,7 g (1,12 mol) 1-metil-4-nitro-3-(n-propil)-pirazol-5-karboxamid (EP-A-0463756) és 47,5 g 5% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor 2,02 l etil-acetáttal készült, kevert szuszpenzióját 344,7 kPa nyomáson 50 °C-on, 4 órán keresztül hidrogénezzük a hidrogénfelvétel befejeződéséig. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrőréteget etil-acetáttal mosuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítve etil-acetátos oldatban kapjuk a cím szerinti vegyületet (EP-A-0463756), amely megfelelő tisztaságú ahhoz, hogy a következő reakciólépésben közvetlenül felhasználjuk (lásd 29. példát).

### 3. referenciapélda

#### Metil-2-etoxi-benzoát

50 g (0,301 mol) 2-etoxi-benzoésav 500 ml metanolal készült oldatához 0,5 ml tömény kénsavat adunk, és a kapott elegyet 70 órán keresztül visszafolyatód hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 300 ml diklór-metánban oldjuk. Az oldatot egymást követően 150 ml vízzel, 150 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 150 ml vízzel mosuk, majd vákuumban bepároljuk. 49,7 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (3H, t), 3,90 (3H, s), 4,12 (2H, q), 6,95 (2H, m), 7,44 (1H, t), 7,78 (1H, d).

### 4. referenciapélda

#### Metil-5-(klór-szulfonil)-2-etoxi-benzoát

36,04 g (0,20 mmol) 3. referenciapélda szerint előállított vegyületet 10 perc alatt, cseppenként hozzáadunk 59,8 ml (0,90 mol) kevert, jéggel hűtött klór-szulfonsavhoz, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 22 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 14,6 ml (0,20 mol) tionil-kloridot, és a kapott oldatot szobahőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük, majd 530 g jég és 120 ml víz kevert elegyébe öntjük. A hígított reakcióelegyet 2×200 ml diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített extraktumokat vákuumban bepároljuk. 44,87 g cím szerinti nyersterméket kapunk fehér, szilárd anyag formájában. Az analitikai mintát toluolból történő kristályosítással kapjuk, olvadáspontja 99–100 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (3H, t), 3,93 (3H, s), 4,25 (2H, q), 4,25 (2H, q), 7,12 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,46 (1H, d).

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (II) képletű vegyületet ciklizáljuk, ahol a ciklizálást bázis jelenlétében hajtjuk végre, előnyösen oldószerben, majd kívánt esetben a reakcióele-

gyet semlegesítjük, a bázist 1–12 szénatomos alkanol, 3–12 szénatomos cikloalkanol, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkanol, ammónia, (1–12 szénatomos)-alkil-amin, di(1–12 szénatomos)-alkil-amin, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-amin, N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil]-N-[(1–12 szénatomos)-alkil]-amin, di(3–8 szénatomos)-cikloalkil-amin, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil-amin, N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil]-N-[(1–12 szénatomos)-alkil]-amin, N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil]-N-[(3–8 szénatomos)-cikloalkil]-amin, di[(3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkil]-amin, és imidazol, triazol, pirrolidin, piperidin, heptametilén-imin, morfolin, tiomorfolin és 1-(1–4 szénatomos)-alkil-piperazin közül választott heterociklusos amin fémsója; fém-hidrid, fém-hidroxid, fém-oxid (ahol a fém lítium, nátrium, kálium, rubidium és cézium közül választott alkálifém, és berillium, magnézium, kalcium, stroncium és bárium közül választott alkáliföldfém lehet);

és az oldószert 1–12 szénatomos alkanol, 3–12 szénatomos cikloalkanol, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkanol, 3–9 szénatomos alkanon, 4–10 szénatomos cikloalkanon, 5–12 szénatomos alkil-éter, 1,2-dimetoxi-etán, 1,2-dietoxi-etán, diglim, tetrahidrofurán, 1,4-dioxán, benzol, toluol, xilol, klór-benzol, diklór-benzol, acetonitril, dimetil-szulfoxid, szulfolán, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidin-2-on, pirrolidin-2-on, piridin és víz, és ezek elegyei közül választjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bázist 1–12 szénatomos alkanol, 3–12 szénatomos cikloalkanol és (3–8 szénatomos)-cikloalkil-(1–6 szénatomos)-alkanol alkálifém- vagy alkáliföldfémsója; ammónia, N-(szekunder vagy terciér 3–6 szénatomos)-alkil-N-(primer, szekunder vagy terciér 3–6 szénatomos)-alkil-amin, (3–8 szénatomos)-cikloalkil-amin, N-(3–8 szénatomos)-cikloalkil-N-(primer, szekunder vagy terciér 3–6 szénatomos)-alkil-amin és 1-metil-piperazin alkálifém-sója, és alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidridek, -hidroxidok és -oxidok;

és az oldószert etanol, 2-propanol, szekunder vagy terciér 4–12 szénatomos alkanol, 3–12 szénatomos cikloalkanol, terciér 4–12 szénatomos cikloalkanol, szekunder vagy terciér (3–7 szénatomos)-cikloalkil-(2–6 szénatomos)-alkanol, 3–9 szénatomos alkanon, 1,2-dimetoxi-etán, 1,2-dietoxi-etán, diglim, tetrahidrofurán, 1,4-dioxán, toluol, xilol, klór-benzol, 1,2-diklór-benzol, acetonitril, dimetil-szulfoxid, szulfolán, dimetil-formamid, N-metil-pirrolidin-2-on, piridin és víz, és ezek elegyei közül választjuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 50–170 °C-on, 3–170 órán keresztül játszátjuk le.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bázist 1,0–5,0 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bázist 1–12 szénatomos alkanol, 4–12 szénato-

mos cikloalkanol, ammónia, ciklohexil-amin és 1-metil-piperazin lítium-, nátrium- vagy káliumsója; lítium-, nátrium- és kálium-hidridek; és bárium-oxid; és az oldószert etanol, tercier 4–10 szénatomos alkohol, tercier 6–8 szénatomos cikloalkanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxán és acetonitril közül választjuk, a reakciót 60–105 °C hőmérsékleten játszadjuk le, és a bázist 1,1–2,0 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bázist 1–12 szénatomos lítium-, nátrium- és kálium-alkoxid; lítium-, nátrium- és kálium-hidrid, nátrium-amid és nátrium-ciklohexil-amid; az oldószert eta-

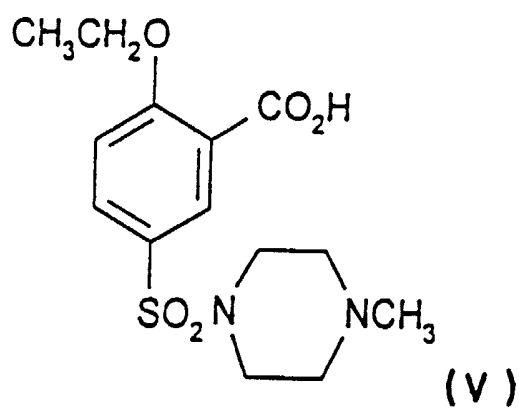
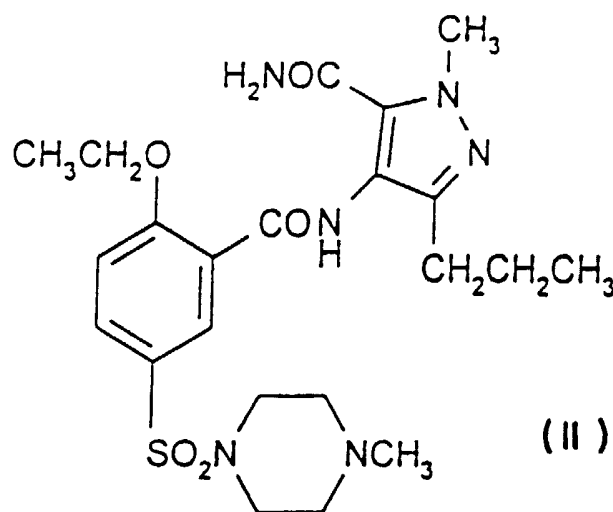
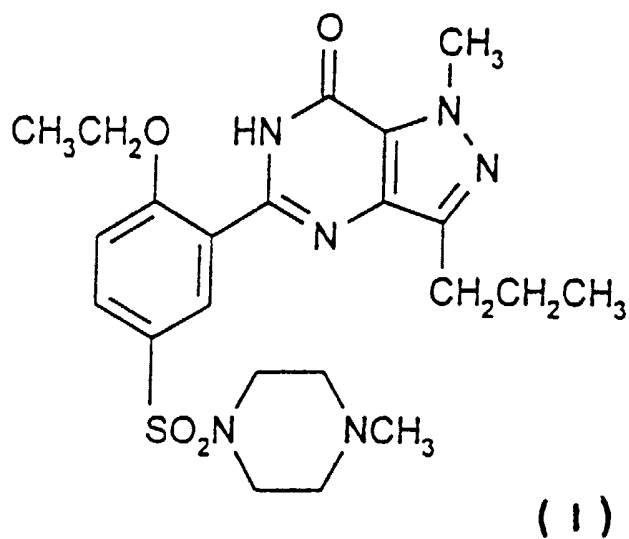
nol, terc-butanol, terc-amil-alkohol, 1-metil-ciklohexanol, tetrahydrofuran és 1,4-dioxán közül választjuk, és a reakciót 3–60 órán keresztül játszadjuk le.

5 7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bázist nátrium-etoxid, nátrium-terc-butoxid, kálium-terc-butoxid és nátrium-hidrid; és az oldószert etanol, terc-butanol, (terc-amil)-alkohol és tetrahydrofuran közül választjuk.

8. A (II) képletű vegyület.

10 9. Az (V) képletű vegyület, vagy annak hidroklorid-trietil-amin kettős sója vagy 1–4 szénatomos alkil-észtere.





### 1. reakcióvázlat

