PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1811-97

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

(22) Přihlášeno: **12. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.06.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9612514**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(Věstník č. 3/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
C 07 D 487/04
A 61 K 31/505
A 61 K 31/635

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

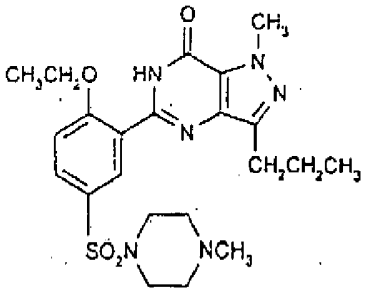
(71) Přihlášovatel:
PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, N. V./S. A., Dublin, IE;

(72) Původce:
Dunn Peter James, Sandwich, GB;
Wood Albert Shaw, Sandwich, GB;

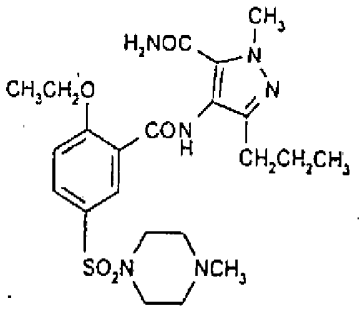
(74) Zástupce:
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 10100;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-ylsulfonyl)-fenyl]-1-methyl-3--n-propy l-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]--pyrimidin-7-onu a meziprodukty pro tento způsob

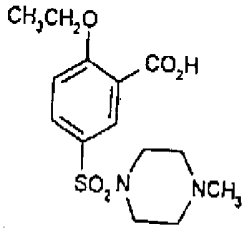
(57) Anotace:
Způsob výroby 5-[2-ethoxy-5-/4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl/fenyl]-1-methyl-3-nprop--l-1,6-dih ydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin--7-onu vzorce I, při němž se cyklizuje sloučenina vzorce II, za bázických, neutrálních nebo kyselých podmínek. meziprodukty pro tento způsob vzorce II a V.



(I)



(II)



(V)

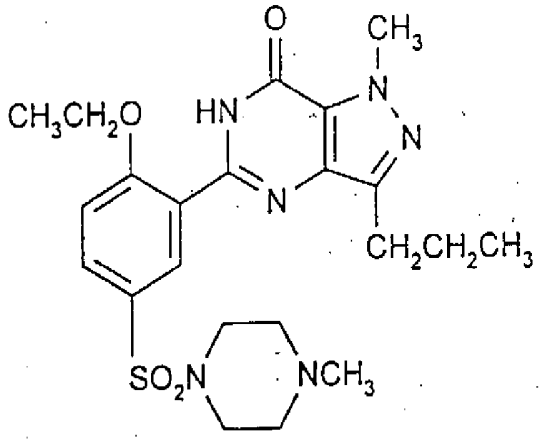
CZ 1811-97 A3

01-1087-97-Ho

Způsob výroby 5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-onu a meziprodukty pro tento způsob

Oblast techniky

Vynález se týká způsobů výroby sloučeniny vzorce I



(I)

tj. 5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu, který je znám jako sildenafil, a rovněž meziproduktů pro tento způsob.

Dosavadní stav techniky

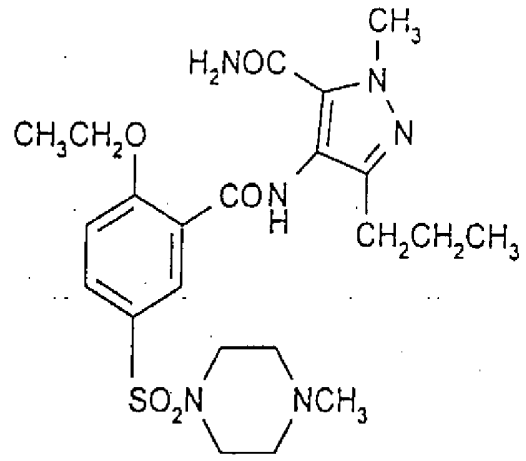
Bylo zjištěno, že Sildenafil, který byl poprvé popsán v EP-A-0463756, je zvláště užitečný mj. pro léčbu samčí erektilní dysfunkce (viz WO-A-94/28902).

Způsobem podle vynálezu je možno připravit sildenafil účinněji než podle EP-A-0463756 a s překvapením se při něm přímo získá sildenafil o standardní kvalitě pro klinické použití, takže je možno se vyhnout nutnosti

zařazení následných purifikačních stupňů. Pod označením "sildenafil o standardní kvalitě pro klinické použití" se rozumí látka, která je dostatečně čistá, aby ji bylo možno podávat člověku.

Podstata vynálezu

Klíčovým stupněm celého postupu je uzavření kruhu v bezprostředním prekursoru sildenafilu, tj. bisamidu vzorce II



(II)

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby sloučeniny vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se cyklizuje sloučenina vzorce II.

Podle přednostního provedení vynálezu se cyklizace provádí za přítomnosti báze, přednostně v rozpouštědle, popřípadě za přítomnosti peroxidu vodíku nebo peroxosoli a - je-li to potřebné - následuje neutralizace reakční směsi.

Jako vhodné báze je možno uvést soli kovů, které tvoří alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku a cykloalkylalkanoly se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, amoniak, alkylaminy s 1 až 12 atomy uhlíku, dialkylaminy s 1 až 12 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, cykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku, N-cykloalkyl-N-alkylaminy se 3

až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, dicykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, (cykloalkyl)alkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-(cykloalkyl)alkyl-N-alkylaminy s 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v první a 1 až 12 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, N-(cykloalkyl)-alkyl-N-cykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a di[(cykloalkyl)alkyl]aminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a heterocyklické aminy zvolené ze souboru zahrnujícího imidazol, triazol, pyrrolidin, piperidin, heptamethylenimin, morfolin, thiomorfolin a 1-alkylpiperazin s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; hydridy, fluoridy, hydroxidy, oxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany kovů, kde kov je zvolen ze souboru zahrnujícího lithium, sodík, draslík, rubidium, cesium, berylium, horčík, vápník, stroncium, baryum, hliník, indium, thalium, titan, zirkon, kobalt, měď, stříbro, zinek, kadmium, rtuť a cer; a bicyklické amidiny se 7 až 12 atomy uhlíku.

Pro reakci se přednostně použije báze zvolené ze souboru zahrnujícího soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin s alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku a cykloalkylalkanoly se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; soli alkalických kovů, které tvoří amoniak, N-(sekundární nebo terciární alkyl)-N-(primární, sekundární nebo terciární alkyl)aminy se 3 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, cykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku, N-(cykloalkyl)-N-(primární, sekundární nebo terciární alkyl)aminy se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 3 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, dicykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí a 1-methyl-

piperazin; hydridy, hydroxidy, oxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin; 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-en.

Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkanoly se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanony se 3 až 9 atomy uhlíku, cykloalkanony se 4 až 10 atomy uhlíku, alkylethery s 5 až 12 atomy uhlíku, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, benzen, toluen, xylen, chlorbenzen, dichlorbenzen, acetonitril, dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidin-2-on, pyrrolidin-2-on, pyridin, vodu a jejich směsi.

Přednost se dává rozpouštědlům zvoleným ze souboru zahrnujícího ethanol, 2-propanol, sekundární nebo terciární alkanoly se 4 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku, terciární cykloalkanoly se 4 až 12 atomy uhlíku, sekundární nebo terciární cykloalkylalkanoly se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanony se 3 až 9 atomy uhlíku, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluen, xylen, chlorbenzen, 1,2-dichlorbenzen, acetonitril, dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid, N-methylpyrrolidin-2-on, pyridin a vodu a jejich vzájemné směsi.

Podle přednostního provedení vynálezu se použije báze v množství 1,0 až 5,0 molárního ekvivalentu a reakce se provádí při 50 až 170°C po dobu 3 až 170 hodin.

Podle dalšího provedení, jemuž se dává větší přednost, se jako báze použije soli lithia, sodíku a draslíku s alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 4 až 12 atomy uhlíku, amoniakem, cyklohexylaminem a 1-methylpiperazinem; hydridů lithia, sodíku a draslíku; uhličitanu cesného; a oxidu barnatého; a jako rozpouštědla se použije ethanolu, terciárního alkoholu se 4 až 10 atomy uhlíku, terciárního cykloalkanolu se 6 až 8 atomy uhlíku, tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu nebo acetonitrilu, přičemž reakce se provádí při teplotě 60 až 105°C za použití 1,1 až 2,0 molárního ekvivalentů báze.

Ještě větší přednost se dává způsobu, při němž se použije báze zvolené ze souboru zahrnujícího alkoxidy s 1 až 12 atomy uhlíku a hydridy lithia, sodíku a draslíku, amid sodný, natriumcyklohexylamid a uhličitan cesný; jako rozpouštědla se použije ethanolu, terc.butanolu, terc.amylalkoholu, 1-methylcyklohexanolu, tetrahydrofuranu a 1,4-dioxanu; přičemž reakce se provádí po dobu 3 až 60 hodin.

Podle zvláště přednostního provedení se při způsobu podle vynálezu použije báze zvolené ze souboru zahrnujícího ethoxid sodný, terc.butoxid sodný, terc.butoxid draselný a natriumhydrid a rozpouštědla zvoleného ze souboru zahrnujícího ethanol, terc.butanol, terc.amylalkohol a tetrahydrofuran.

Ve výše uvedených definicích, pokud není uvedeno jinak, mohou být alkylové řetězce nebo cykloalkylové kruhy rozvětvené nebo nerozvětvené.

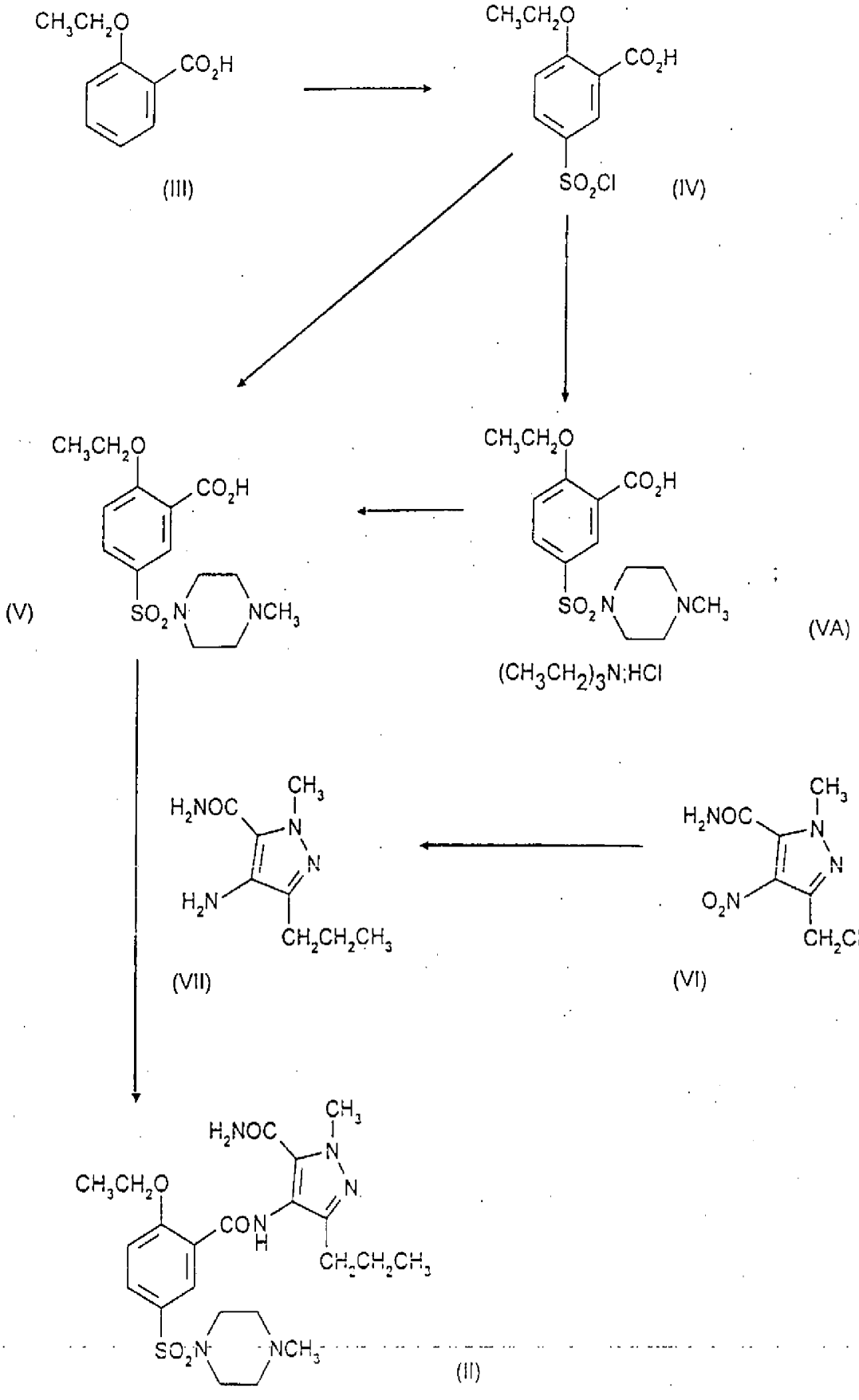
Sloučeninu vzorce I je možno izolovat a čistit konvenčními technikami. Tak se například, v případě, že se sloučenina vzorce I získá ve formě soli, neutralizuje

popřípadě předem zředěná reakční směs, vzniklý produkt se shromáždí filtrací/extrakcí a popřípadě překrystaluje.

Alternativně je sloučeninu vzorce I možno účelně izolovat a/nebo čistit standardními chromatografickými postupy.

Sloučeninu vzorce II, která je potřebná pro přípravu sloučeniny vzorce I, je možno získat za použití obvyklých postupů způsobem znázorněným v následujícím reakčním schematu.

S c h e m a


CH3CH2O
CO2H
(III)
SO2Cl
(IV)
SO2 N NCH3
(V)
(VA)
(CH3CH2)3N;HCl
H2NOC
CH3
N
H2N
CH2CH2CH3
(VII)
O2N
(VI)
CONH
(II)

Sloučeninu vzorce IV je tedy možno připravit chlorsul- fonylací 2-ethoxybenzoové kyseliny, tj. sloučeniny vzorce III. Obvykle se sloučenina vzorce III přidává k ledem chlazené směsi asi 1 molárního ekvivalentu thionylchloridu a asi 4 molárních ekvivalentů chlorsulfonové kyseliny, přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod 25°C. Poté se reakce nechá probíhat až do skončení při teplotě místnosti.

Konverze sloučeniny vzorce IV na sloučeninu vzorce V se provádí N-sulfonylací 1-methylpiperazinu a lze ji uskutečňovat jako jednostupňový nebo dvoustupňový postup. Při jednostupňovém postupu se asi 2,3 molárního ekvivalentu 1-methylpiperazinu při asi 10°C přidá k vodné suspenzi sloučeniny vzorce IV, přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod 20°C; teplota vzniklé reakční směsi se poté udržuje při asi 10°C. Alternativně je možno množství 1-methylpiperazinu snížit na asi 1,1 molárního ekvivalentu za použití asi 1 molárního ekvivalentu hydroxidu sodného, jako pomocné zásady. Při dvoustupňovém postupu se roztok sloučeniny vzorce IV ve vhodném rozpouštědle, například acetonu, přidá ke směsi asi 10% přebytku 1-methylpiperazinu a asi 10% přebytku vhodného akceptoru kyseliny, například terciární báze, jako triethylaminu, přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod 20°C. Pokud se jako pomocné zásady použije triethylaminu, izoluje se intermediární hydrochloridová-triethylaminová podvojná sůl sloučeniny vzorce V, která je ve schematu uvedena jako sloučenina vzorce VA. Tato sůl se převede působením vody na sloučeninu vzorce V.

Při účelném alternativním způsobu výroby sloučeniny vzorce V se použije alkyl-2-ethoxybenzoátu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části (získaného konvenční esterifikací sloučeniny vzorce III), jako chlorsulfonylačního substrátu a získaný sulfonylchlorid se podrobí reakci s 1-methylpiperazinem popsané výše, po níž následuje standardní hydrolýza

esterové skupiny. Další možnosti syntézy sloučeniny vzorce V z kyseliny salicylové a jejích derivátů jsou odborníkům v tomto oboru zřejmé.

Kopulaci sloučeniny vzorce V se sloučeninou vzorce VII je možno provádět za použití velkého množství reakcí, jejichž výsledkem je vznik amidické vazby. Tyto reakce jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru. Tak se například karboxylová funkční skupina sloučeniny vzorce V nejprve aktivuje asi 5% přebytkem reakčního činidla, jako N,N'-karbonyldiimidazolu ve vhodném rozpouštědle, jako ethylacetátu, při asi teplotě místnosti až asi 80°C, načež se imidazolidový meziprodukt vzorce VII nechá reagovat při asi 20 až asi 60°C.

Aminopyrazol vzorce VII lze získat konvenční redukcí odpovídajícího nitropyrazolu vzorce VI, například za použití hydrogenace katalyzované palladiem ve vhodném rozpouštědle, jako ethylacetátu. Vzniklý roztok sloučeniny vzorce VII je možno po filtraci přímo použít pro kopulační reakci se sloučeninou vzorce V.

Cyklizační reakcí sloučeniny vzorce II se získá sloučenina vzorce I ve výtěžcích až 95 %. Celkový výtěžek sloučeniny vzorce I vztažený na derivát benzoové kyseliny vzorce III, jako výchozí látku, je tedy v závislosti na tom, zda se použije jednotupňového nebo dvoustupňového sulfonylačního postupu, 51,7 % nebo 47,8 %. Tento výtěžek je velmi příznivý ve srovnání s postupem popsaným v EP-A-0463756, při němž celkový výtěžek sloučeniny vzorce I z 2-ethoxybenzoylchloridu (tedy rovněž ze sloučeniny vzorce III, za předpokladu, že derivát chloridu kyseliny je možno z ní získat kvantitativně) je 27,6 %. Při alternativním porovnání může být celkový výtěžek sloučeniny vzorce I vztažený na nitropyrazol vzorce VI při postupu podle tohoto vynálezu

dokonce 85,2 %, zatímco při postupu podle EP-A-0463756 je celkový výtěžek sloučeniny vzorce I ze sloučeniny vzorce VI 23,1 %.

Alternativní způsob podle vynálezu pro výrobu sloučeniny vzorce I, který je popsán výše, je tedy podstatně účinnější a výhodnější než způsob známý z dosavadního stavu techniky. Meziprodukty vzorce II, V a VA tvoří také součást tohoto vynálezu.

Alternativně je cyklizaci sloučeniny vzorce II na sloučeninu vzorce I možno provádět za neutrálních nebo kyselých podmínek.

Ze neutrálních podmínek se sloučenina vzorce II zahřívá, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla a/nebo popřípadě za přítomnosti dehydratačního činidla a/nebo za použití systému pro mechanické odstraňování vody, například Dean-Starkova odlučovače.

Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést 1,2-dichlorbenzen, dimethylsulfoxid, sulfolan, N-methylpyrrolidin-2-on a pyrrolidin-2-on a jejich směsi.

Přednostními rozpouštědly jsou 1,2-dichlorbenzen, sulfolan a N-methylpyrrolidin-2-on.

Jako vhodná dehydratační činidla je možno uvést bezvodý uhličitan draselný, bezvodý uhličitan sodný, bezvodý síran hořečnatý, bezvodý síran sodný, oxid fosforečný a molekulární síta.

Přednostním dehydratačním činidlem jsou molekulární síta.

Reakce se přednostně provádí při 180 až 220°C po dobu 0,5 až 72 hodin.

Za kyselých podmínek se cyklizace provádí reakcí sloučeniny vzorce II s protickou kyselinou nebo Lewisovou kyselinou, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla.

Jako vhodné protické kyseliny je možno uvést anorganické kyseliny, organické sulfokyseliny, organické fosfonové kyseliny a organické karboxylové kyseliny.

Z protických kyselin se dává přednost koncentrované kyselině sírové, kyselině fosforečné a kyselině p-toluensulfonové.

Jako vhodné Lewisovy kyseliny je možno uvést fluorid boritý, chlorid boritý, bromid boritý, chlorid hlinitý, bromid hlinitý, chlorid křemičitý, bromid křemičitý, chlorid cíničitý, bromid cíničitý, chlorid fosforečný, bromid fosforečný, fluorid titaničitý, chlorid titaničitý, bromid titaničitý, chlorid železitý, fluorid zinečnatý, chlorid zinečnatý, bromid zinečnatý, jodid zinečnatý, chlorid rtuťnatý, bromid rtuťnatý a jodid rtuťnatý.

Z Lewisových kyselin se dává přednost fluoridu boritému, chloridu hlinitému, chloridu křemičitému, chloridu ciničitému, chloridu titaničitému, chloridu železitému a chloridu zinečnatému.

Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést alkany s 5 až 12 atomy uhlíku, cykloalkany s 5 až 8 atomy uhlíku, alkanové kyseliny s 1 až 12 atomy uhlíku, alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanony se 3 až 9 atomy uhlíku, alkylethery s 5 až 12 atomy uhlíku, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan,

diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, benzen, toluen, xylen, chlorbenzen, dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, dibrommethan, 1,2-dichlorethan, acetonitril, dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidin-2-on a pyrrolidin-2-on a jejich směsi.

Z rozpouštědel se dává přednost ledové kyselině octové, tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu a chlorbenzenu.

Reakce se přednostně provádí při 65 až 210°C po dobu 6 až 300 hodin.

Syntézy sloučeniny vzorce I a meziprodukty pro tyto syntézy jsou popsány v následujících příkladech a preparativních postupech. V případě, že sloučenina vzorce I nebyla izolována a (pokud je to potřebné) přečištěna, stanovení jejích výtěžků a analýza reakční směsi byly provedeny pomocí kvantitativní chromatografie na tenké vrstvě (TLC) za použití desek se silikagelem Merck 60 a směsi toluenu, ethanolu denaturovaného methanolem a 0880 vodného amoniaku, jako rozpouštědlového systému a/nebo pomocí vysoceúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) za použití Gilsonova zařízení s 15cm sloupcem s obrácenými fázemi C18 a směsi triethylaminu, fosforečnanovém pufru ve vodném acetonitrilu a methanolu, jako mobilní fáze.

Spektra ^{1}H nukleární magnetické resonance (NMR) byla zaznamenána pomocí spektrometru Varian Unity 300 a ve všech případech byla v souladu s navrženou strukturou. Charakteristické chemické posuny (δ) jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů směrem dolů od tetramethylsilanu pomocí obvyklých zkratek pro označování signifikantních píků, například: s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvartet, h - hextet, m - multiplet, br - široký.

Pod pojmem "teplota místnosti" se rozumí teplota v rozmezí od 20 do 25°C.

Příklady provedení vynálezu

Příprava titulní sloučeniny, 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu

P ř í k l a d 1

Terc.butoxid sodný (3,37 g, 0,030 mol) se přidá k míchané suspenzi sloučeniny z preparativního postupu 4 (12,32 g, 0,025 mol) v terc.butanolu (61 ml). Vzniklá směs se 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní voda (62,5 ml). Výsledný roztok se přefiltruje do baňky zbavené stopových nečistot a po kapkách smísí s roztokem koncentrované kyseliny chlorovodíkové (2,3 ml) ve vodě (62,5 ml) zbaveným stopových nečistot. Vysrážený produkt se granuluje při pH = 7 po dobu 1 hodiny při teplotě 10°C, shromáždí filtrací, promyje vodou a vysuší za vakua. Získá se titulní sloučenina (10,70 g, 90,2 %) o teplotě tání 189 až 190°C.
Analýza pro $C_{22}H_{30}N_6O_4S$:
vypočteno: C 55,68, H 6,37, N 17,71 %
nalezeno: C 55,55, H 6,34, N 17,69 %
^1H NMR (CD_3SOCD_3): δ 0,94 (3H, t), 1,32 (3H, t,), 1,73 (2H, h), 2,15 (3H, s), 2,35 (4H, brs), 2,76 (2H, t), 2,88 (4H, brs), 4,14 (3H, s), 4,18 (2H, q), 7,36 (1H, d), 7,80 (2H, m), 12,16 (1H, brs)

Analýza produktu pomocí HPLC a kvantitativní TLC ukáže, že přímo z reakční směsi byla získána látka o klinické kvalitě.

Výtěžek látky o klinické kvalitě je možno zvýšit na 95 %, pokud se uvedený postup provádí za použití vyšších koncentrací.

P ř í k l a d y 2 a ž 5

Látku o klinické kvalitě je způsobem popsaným v příkladu 1 možno získat za použití různých rozpouštědel, jak je to shrnuto v tabulce 1. Stejně tak, jako v příkladu 1 se reakce provádějí při teplotě zpětného toku, s výjimkou příkladů 2 a 5, kdy se použije teploty 100°C.

T a b u l k a 1

Příklad číslo	Rozpouštědlo	Reakční doba (h)	Výtěžek (%)
2	terc.amylalkohol	5	78
3	ethanol	9,5	83
4	tetrahydrofuran	32	81
5	1-methylcyklohexanol	4	65

P ř í k l a d y 6 a ž 9

Látku o klinické kvalitě je způsobem popsaným v příkladu 1 možno získat za použití různých rozpouštědel a bází, jak je to shrnuto v tabulce 2. Reakce se provádějí při teplotě zpětného toku, s výjimkou příkladu 9, kdy se použije teploty 100°C.

Tabulka 2

Příklad číslo	Báze	Rozpouštědlo	Reakční doba (h)	Výtěžek (%)
6	ethoxid sodný	terc.butanol	10	86
7	ethoxid sodný	ethanol	7	82,5
8	natrium-hydrid	tetrahydrofuran	48	84
9	uhličitan cesný	terc.amylalkohol	17	71

Příklad 10

Látka o klinické kvalitě (88%) se získá za použití jiného kationtu, postupem, jaký je popsán v příkladu 1, při němž se jako báze použije terc.butoxidu sodného a reakce se provádí po dobu 24 hodin.

Příklad 11

Látka o klinické kvalitě (71%) se získá za použití jiného molárního poměru báze postupem, jaký je popsán v příkladu 1, přičemž se použije terc.butoxidu draselného (5,0 molárního ekvivalentu) a reakce se provádí 18 hodin při teplotě zpětného toku.

Příklad 12

Další obměnou reakčních podmínek, které jsou popsány v příkladu 1, za použití 1,6 molárního ekvivalentu terc.-butoxidu draselného (4,49 g, 0,040 mol) při 60°C po dobu 55

09.01.98

hodin získá se titulní sloučenina (87 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC.

Příklad 13

Titulní sloučenina (87 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC se získá způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se jako rozpouštědla použije dioxanu a reakce se provádí 4 hodiny při 100°C.

Příklad 14

Titulní sloučenina (85 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC se získá způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se jako rozpouštědla použije 1,2-dimethoxyethanu a reakce se provádí 30 hodin.

Příklad 15

Titulní sloučenina (83 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC se získá způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se jako rozpouštědla použije 3,7-dimethyloktan-3-olu a reakce se provádí 16 hodin při 100°C.

Příklad 16

Titulní sloučenina (74 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC se získá způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se jako báze použije n-dekoxidu sodného, jako rozpouštědla 1,4-dioxanu a reakce se provádí 20 hodin při 100°C.

09.01.98

Příklad 17

Titulní sloučenina (85 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC se získá způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se jako báze použije amidu sodného, jako rozpouštědla 1,4-dioxanu a reakce se provádí 18 hodin při 100°C.

Příklad 18

Titulní sloučenina (91 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC se získá způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se jako báze použije natriumcyklohexylamidu, jako rozpouštědla 1,4-dioxanu a reakce se provádí 6,5 hodiny při 100°C.

Příklad 19

Titulní sloučenina (84 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC se získá způsobem popsaným v příkladu 1, přičemž se jako báze použije natrium-4-methylpiperazidu, jako rozpouštědla 1,4-dioxanu a reakce se provádí 8 hodin při 100°C.

Příklady 20 a 21

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití methoxidu sodného v methanolu, se po 32 hodinách získá čtyřsložková směs, z níž se izoluje titulní sloučenina ve výtěžku 34,5 % (po chromatografii). Použije-li se však terc.butoxidu draselného v methanolu, získá se po 40 hodinách směs, která podle TLC a spektroskopické analýzy obsahuje 69 % titulní sloučeniny.

09.01.98

Příklad 22

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití terc.butoxidu draselného v bezvodém dimethylsulfoxidu, se během 50 hodin při 100°C získá surový produkt (výtěžek 88 % hmotnostních), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 24 % titulní sloučeniny.

Příklad 23

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití ethoxidu hořečnatého v pyridinu se během 96 hodin při teplotě zpětného toku získá surový produkt (výtěžek 79 % hmotnostních), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 16 % titulní sloučeniny.

Příklad 24

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití ethoxidu barnatého (ve formě roztoku v ethanolu o koncentraci 100 g/1 litr) v terc.amylalkoholu, se během 20 hodin při 100°C získá surový produkt (výtěžek 76,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 75,5 % titulní sloučeniny.

Příklad 25

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití ethoxidu titanu v pyridinu se během 90 hodin při 100°C získá surový produkt (výtěžek 82 % hmotnostního), který podle TLC a HPLC analýzy obsahuje 32 % titulní sloučeniny.

09.01.90

P ř í k l a d 2 6

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití ethoxidu měďnatého v pyridinu, se během 98 hodin při 100°C získá surový produkt (výtěžek 89,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 18,5 % titulní sloučeniny.

P ř í k l a d 2 7

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití triterc.butoxidu hlinitého v pyridinu se během 72 hodin při 100°C získá surový produkt, který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje nejvýše (vzhledem ke kontaminaci hlinitou solí) 66 % titulní sloučeniny.

P ř í k l a d 2 8

Pracuje se za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití celkem 3,6 molárního ekvivalentu (přidá se 1,2 molárního ekvivalentu ve třech stupních) lithiumdiisopropylamidu (ve formě 1,5M roztoku mono(tetrahydrofuranového) komplexu v cyklohexanu) v bezvodém 1,4-dioxanu. Reakce se provádí nejprve 15 minut při 0°C, poté 1 hodinu při teplotě místnosti a následně při 100°C po dobu celkem 140 hodin. Získá se surový produkt (výtěžek 60,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 55,5 % titulní sloučeniny.

P ř í k l a d 2 9

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití 2,0 molárního ekvivalentu 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-enu v pyridinu se během 44 hodin při 100°C získá

surový produkt (výtěžek 6,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 3,3 % titulní sloučeniny.

Příklad 30

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití fluoridu draselného v terc.amylalkoholu, se během 44 hodin při 100°C získá surový produkt (výtěžek 85 % hmotnostních), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 3,5 % titulní sloučeniny.

Příklad 31

Pelety 85% hydroxidu draselného (3,96 g, 0,06 mol) se přidají k míchané suspenzi sloučeniny z preparativního postupu 4 (9,85 g, 0,02 mol) v ethanolu (30 ml). Ke vzniklé směsi se přidá voda (30 ml), čímž se získá čirý roztok. Reakční směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku a za sníženého tlaku se z ní odpaří převážná část ethanolu. Výsledná směs se zředí vodou (60 ml) a pH vodné směsi se za použití zředěné kyseliny sírové nastaví na 7. Vysrážený produkt se 30 minut nechá granulovat. Pevná látka se shromáždí filtrací, promyje vodou a vysuší za vakua. Získá se 7,96 g produktu, který podle analýzy HPLC obsahuje 96,4 % titulní sloučeniny.

Příklady 32 až 34

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití oxidu barnatého v acetonitrilu se během 52 hodin při teplotě zpětného toku získá titulní sloučenina (89 %) o čistotě nad 99 % podle analýzy HPLC a TLC.

Výše popsaný postup se opakuje za použití dimethylformamidu, jako rozpouštědla a reakce se provádí 31 hodin

09.01.98

při 100°C. Získá se surový produkt (výtěžek 75,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 54 % titulní sloučeniny.

Tento postup se znovu opakuje, přičemž se jako rozpouštědla použije pyridinu a reakce se provádí 16 hodin při 100°C. Získá se surový produkt, který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje nejvýše (vlivem kontaminace barnatou solí) 90 % titulní sloučeniny.

Příklad 35

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití uhličitanu cesného v 4-methylpentan-2-onu (methylisobutylketonu) se během 96 hodin při 100°C získá surový produkt (výtěžek 18,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 13 % titulní sloučeniny.

Příklad 36

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 1, za použití hydrogenuhličitanu draselného v terc.amylalkoholu se během 115 hodin při 100°C získá surový produkt (výtěžek 82,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 20 % titulní sloučeniny.

Příklad 37

Sloučenina z preparativního postupu 4 (12,32 g, 0,025 mol) se 40 minut zahřívá na 215 až 220°C. Vzniklá tavenina se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Dehtovitý surový produkt se rozpustí v dichlormethanu (25 ml) a přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu s rostoucí polaritou, jako elučního činidla. Vhodné jednosložkové frakce se odpaří za

09.01.96

sníženého tlaku, čímž se získá čistá (podle analýzy ^{1}H NMR) titulní sloučenina (1,76 g, 14,8 %), zatímco z dalších frakcí se získá dávka méně čisté titulní sloučeniny (0,87 g, 7,3 %). Takto získaný méně čistý produkt se podrobí další chromatografii, čímž se získá další množství (0,48 g) čisté titulní sloučeniny. Celkový výtěžek titulní sloučeniny je 2,24 g (18,8 %).

Příklady 38 až 40

Míchaná směs sloučeniny z preparativního postupu 4 (12,32 g, 0,025 mol) a 1,2-dichlorbenzenu (61 ml) se 72 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Vzniklá tmavohnědá reakční směs se nechá zchladnout a zředí dichlormethanem (60 ml). Výsledná směs se přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tmavohnědý olej obsahující rozpouštědlo (17,51 g). 28,2 % bezrozpouštědlové látky je tvořeno podle analýzy TLC a HPLC titulní sloučeninou.

Výše popsaný postup se zopakuje za použití sulfolanu, jako rozpouštědla a reakce se provádí 5 hodin při asi 205°C. Získá se surový produkt (výtěžek 14 % hmotnostních), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 12 % titulní sloučeniny.

Při dalším opakování uvedeného postupu za použití N-methylpyrrolidin-2-onu, jako rozpouštědla, se po 3 hodinách při 205 až 210°C získá surový produkt (výtěžek 21,5 % hmotnostního), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 6,5 % titulní sloučeniny.

Příklad 41

Za reakčních podmínek popsaných v příkladu 38, přičemž se však reakce provádí po dobu 24 hodin za přítom-

09.01.96

nosti molekulárního síta o velikosti pórů 0,4 nm, se získá produkt, který obsahuje rozpouštědlo. Podle analýzy HPLC 6,0 % produktu zbaveného rozpouštědla tvoří titulní sloučenina.

Příklad 42

Koncentrovaná kyselina sírová (1,0 ml, 1,84 g, 18,75 mmol) se přidá k míchané suspenzi sloučeniny z preparativního postupu 4 (12,32 g, 0,025 mol) v chlorbenzenu (61 ml). Vzniklá směs se poté zahřívá, dokud nezačne destilace rozpouštědla. Když už destilát není dále zakalený (po shromáždění asi 20 ml) se reakční směs nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní další množství (20 ml) chlorbenzenu. Poté se reakční směs 20 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Chladná reakční směs se smísí s dichlormethanem (100 ml), přičemž vznikne roztok, který se smísí s vodou (100 ml). 5M vodným roztokem hydroxidu sodného se pH vzniklé směsi nastaví na 7. Organická fáze se oddělí, spojí s dichlormethanovým extraktem (50 ml) vodné fáze a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 9,51 g pevné látky, která podle analýzy HPLC obsahuje 5,5 % titulní sloučeniny.

Příklad 43

Koncentrovaná kyselina sírová (1,0 ml, 1,84 g, 18,75 mmol) se přidá k míchanému roztoku sloučeniny z preparativního postupu 4 (6,16 g, 12,5 mmol) v ledové kyselině octové (31 ml). Vzniklá směs se 115 hodin zahřívá na 100°C a poté se z ní za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky předestiluje s toluenem (2 x 50 ml). Olejovitý zbytek (10,5 g) se protřepe s vodou (60 ml) a získaná krystalická pevná látka se oddělí, promyje vodou (10 ml) a vysuší. První frakce (2,03 g) se spojí s druhou frakcí (3,48 g), která se získá tak, že se filtrát neutralizuje

09.01.96

20% vodným roztokem hydroxidu sodného a vzniklý produkt se shromáždí, promyje a vysuší způsobem popsaným výše. Získá se 5,51 g surového produktu, který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 38 % titulní sloučeniny.

P ř í k l a d 4 4

Míchaná směs sloučeniny z preparativního postupu 4 (6,16 g, 12,5 mmol) v ledové kyselině octové (31 ml) se 7 hodin zahřívá na 100°C a výsledný roztok se nechá zchladnout. Analýza reakční směsi pomocí TLC ukáže, že reakční směs v tomto stupni neobsahuje žádnou titulní sloučeninu.

K reakční směsi se přidá 85% vodný roztok kyseliny fosforečné (0,5 ml) a vzniklá směs se přerušovaně zahřívá na 100°C po dobu celkem 300 hodin, načež se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky předestiluje s toluenem a rozpustí ve vodě (50 ml). 20% vodným roztokem hydroxidu sodného se pH míchaného vodného roztoku nastaví na 7 a v míchání se pokračuje 2 hodiny. Vyloučená sraženina se shromáždí, promyje vodou (20 ml) a vysuší za vakua při 50°C. Získá se surový produkt (5,21 g), který podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 9,1 % titulní sloučeniny.

P ř í k l a d 4 5

Míchaná směs monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny (5,71 g, 0,030 mol) a chlorbenzenu (100 ml) se za použití Dean-Starkova zařízení zahřívá ke zpětnému toku, dokud se z ní neodstraní veškerá voda, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní sloučenina z preparativního postupu 4 (24,64 g, 0,050 mol). Reakční směs se 24 hodin za míchání zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout a přidá se k ní dichlormethan (200 ml) a voda (200 ml). 2M vodným roztokem hydroxidu sodného se pH reakční směsi

09.01.96

nastaví na 7. Organická vrstva se oddělí a spojí s dichlormethanovým extraktem (100 ml) vodné fáze. Spojené organické fáze se promyjí vodou (100 ml) a odpaří za sníženého tlaku. Získá se špinavě bílá pevná látka (24,86 g), která podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 7,3 % titulní sloučeniny.

P ř í k l a d 4 6

Chlorid titaničitý (3,3 ml, 5,69 g, 0,030 mol) se přidá k míchané suspenzi sloučeniny z preparativního postupu 4 (12,32 g, 0,025 mol) v bezvodém 1,4-dioxanu (61 ml), přičemž je pozorován silný vývoj plynu. Míchaná reakční směs se 7,5 hodiny zahřívá na asi 70°C, nechá ochladit na teplotu místnosti a poté smísí s vodou (200 ml). K vodné směsi se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (50 ml), čímž se získá čirý roztok. Tento roztok se promyje dichlormethanem a 40% vodným roztokem hydroxidu sodného se jeho pH nastaví na 12. Výsledná směs se 10 minut míchá a její pH se 5M kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 7. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje dichlormethanem (2 x 200 ml). Spojených dichlormethanových louhů se použije k extrakci vodného filtrátu. Extrakt se odpaří za sníženého tlaku. Získá se pevná látka (11,36 g), která podle analýzy TLC a HPLC obsahuje 33,7 % titulní sloučeniny.

P ř í k l a d y 4 7 a ž 5 2

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 46, se za alternativního použití Lewisových kyselin a reakčních podmínek, jejichž varianty jsou uvedeny v tabulce 3, získá titulní sloučenina v korigovaných výtěžcích, které jsou rovněž uvedeny v tabulce 3.

09.01.96

Tabulka 3

Příklad číslo	Lewisova kyselina	Rozpouštědlo	Reakční doba (h)	Výtěžek (%)
47	BF_3*	tetrahydrofuran	72	7,0
48	$AlCl_3$	1,4-dioxan	30	7,8
49	$FeCl_3$	tetrahydrofuran	24	6,3
50	$ZnCl_2$	tetrahydrofuran	72	2,8
51	$SiCl_4$	1,4-dioxan	44	20,5
52	$SnCl_4$	1,4-dioxan	48	30,8

*ve formě diethyltherátu

Preparativní postup 1

5-Chlorsulfonyl-2-ethoxybenzoová kyselina

Roztavená 2-ethoxybenzoová kyselina (25,0 g, 0,150 mol) se přidá k míchané a ledem chlazené směsi thionylchloridu (11 ml, 0,151 mol) a chlorsulfonové kyseliny (41,3 ml, 0,621 mol), přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod 25°C. Vzniklá směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a poté nalije do míchané směsi ledu (270 g) a vody (60 ml), čímž se získá špinavě bílé sraženina. V míchání se pokračuje 1 hodinu a poté se vyloučený produkt shromáždí filtrací, promyje vodou a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (36,08 g). Referenční vzorek má po překrystalováním ze směsi hexanu a toluenu teplotu tání 115 až 116°C.

Analýza pro $C_9H_9ClO_5S$:

vypočteno: C 40,84, H 3,43 %

nalezeno: C 41,02, H 3,27 %

δ ($CDCl_3$): 1,64 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,26 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,80 (1H, d)

09.01.96

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzoová kyselina

(a) Jednostupňový postup

1-Methylpiperazin (33,6 ml, 0,303 mol) se při asi 10°C přidá k míchané suspenzi sloučeniny z preparativního postupu 1 (34,4 g, 0,130 mol) ve vodě (124 ml), přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod 20°C. Vzniklý roztok se ochladí na asi 10°C a po 5 minutách započne krystalizace pevné látky. Po dalších 2 hodinách se pevná látka shromáždí filtrací, promyje ledovou vodou a vysuší za vakua. Získá se surový produkt (36,7 g). Vzorek tohoto produktu (15,0 g) se přečistí jednohodinovým mícháním v refluxujícím acetonu. Vzniklá suspenze se nechá zchladnout na teplotu místnosti a krystalická pevná látka se shromáždí filtrací a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (11,7 g) o teplotě tání 198 až 199°C, jejíž ^{1}H NMR spektrum je shodné se spektrem produktu získaného podle dále popsaného postupu b).

(b) Dvoustupňový postup

Roztok sloučeniny z preparativního postupu 1 (50,0 g, 0,189 mol) v acetonu (150 ml) se přikape k míchané směsi 1-methylpiperazinu (20,81 g, 0,208 mol) a triethylaminu (28,9 ml, 0,207 mol), přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod 20°C. Během přídavku vzniká bílá krystalická pevná látka. V míchání se pokračuje další 1,5 hodiny. Pevný produkt se oddělí filtrací, promyje acetonem a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (78,97 g) ve formě hydrochloridové-triethylaminové podvojné soli o teplotě tání 166 až 169°C.

09.01.96

Analýza pro $C_{14}H_{20}N_2O_5S$. $C_6H_{15}N$. HCl:
vypočteno: C 51,55, H 7,79, N 9,02, Cl 7,61 %
nalezeno: C 51,33, H 8,14, N 9,06, Cl 8,02 %
δ (CD_3SOCD_3): 1,17 (9H, t), 1,32 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,47 (6H, brs), 2,86 (2H, brs), 3,02 (6H, q), 4,18 (2H, q), 7,32 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,85 (1H, d)

Podvojná sůl (30,0 g) se míchá ve vodě (120 ml), čímž se získá téměř čirý roztok, který začne rychle krystalovat. Po 2 hodinách se vyloučená pevná látka shromáždí filtrací, promyje vodou a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (14,61 g) ve formě bílé pevné látky. Referenční vzorek, který se získá překrystalováním z vodného ethanolu, má teplotu tání 201°C.
Analýza pro $C_{14}H_{20}N_2O_5S$:
vypočteno: C 51,21, H 6,14, N 8,53 %
nalezeno: C 51,09, H 6,16, N 8,43 %
δ (CD_3SOCD_3): 1,31 (3H, t), 2,12 (3H, s), 2,34 (4H, brs), 2,84 (4H, brs), 4,20 (2H, q), 7,32 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,86 (1H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

4-Amino-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

Míchaná suspenze 1-methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-karboxamidu (EP-A-0 463 756, 237,7 g, 1,12 mol) a 5% palladia na uhlíku (47,5 g) v ethylacetátu (2,02 litru) se 4 hodiny hydrogenuje za tlaku 344,7 kPa při 50°C až do skončení absorpce vodíku. Chladná reakční směs se přefiltruje a filtrační vrstva se promyje ethylacetátem. Spojené filtráty a promývací louhy poskytnou ethylacetátový roztok sloučeniny uvedené v nadpisu (EP-A-0 463 756) o čistotě, která je dostatečná, aby ho bylo možno použít v následujícím stupni reakční sekvence (viz preparativní postup 4).

UV-01-90

Preparativní postup 4

4-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzamido]-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-karboxamid

N,N'-Karbonyldiimidazol (210,8 g, 1,30 mol) se pomocí ethylacetátu (1,36 litru) spláchne do míchané suspenze sloučeniny z preparativního postupu 2 (408,6 g, 1,24 mol) v ethylacetátu (1,50 litru). Vzniklá směs se 0,5 hodiny zahřívá na 55°C, poté 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem a nechá zchladnout na teplotu místnosti, načež se k ní přidá ethylacetátový roztok sloučeniny z preparativního postupu 3 (2,185 kg roztoku, který obsahuje 204 g, 1,12 mol aminu). Reakční směs se 72 hodin míchá při teplotě místnosti a vyloučená krystalická pevná látka se shromáždí filtrací a vysuší za vakua. Získaný produkt, sloučenina uvedená v nadpisu, (425 g) o teplotě tání 204 až 206°C se spojí s druhou frakcí (70 g), která se získá zkoncentrováním matečného louhu. Referenční vzorek má po překrystalování z vodného methanolu teplotu tání 206 až 208°C.

Analýza pro $C_{22}H_{32}N_6O_5S$:

vypočteno: C 53,64, H 6,55, N 17,06 %

nalezeno: C 53,65, H 6,54, N 17,07 %

δ ($CDCl_3$): 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, brs), 4,40 (2H, q), 5,61 (1H, brs), 7,61 (1H, d), 7,65 (1H, brs), 7,90 (1H, dd), 8,62 (1H, d), 9,25 (1H, brs)

Preparativní postup 5

Methyl-2-ethoxybenzoát

Koncentrovaná kyselina sírová (0,5 ml) se přidá k roztoku 2-ethoxybenzoové kyseliny (50 g, 0,301 mol) v methanolu (500 ml). Vzniklá směs se 70 hodin zahřívá ke

09-01-96

zpětnému toku a poté odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí v dichlormethanu (300 ml) a dichlormethanový roztok se promyje postupně vodou (150 ml), vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (150 ml) a vodou (150 ml) a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (49,7 g) ve formě oleje.
δ ($CDCl_3$): 1,44 (3H, t), 3,90 (3H, s), 4,12 (2H, q), 6,95 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,78 (1H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6

Methyl-5-chlorsulfonyl-2-ethoxybenzoát

Sloučenina z preparativního postupu 5 (36,04 g, 0,20 mol) se během 10 minut přikape k ledem chlazené kyselině chlorsulfonové (59,8 ml, 0,90 mol), přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod 22°C. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá thionylchlorid (14,6 ml, 0,20 mol). Vzniklý roztok se 6 hodin míchá při teplotě místnosti a nalije do míchané směsi ledu (530 g) a vody (120 ml). Rozložená směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 200 ml) a spojené extrakty se odpaří za sníženého tlaku. Získá se surová sloučenina uvedená v nadpisu (44,87 g) ve formě bílé pevné látky. Referenční vzorek má po překrystalování z toluenu teplotu tání 99 až 100°C.
δ ($CDCl_3$): 1,52 (3H, t), 3,93 (3H, s), 4,25 (2H, q), 4,25 (2H, s), 7,12 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,46 (1H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7

Methyl-2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzoát

Roztok surové sloučeniny z preparativního postupu 6 (27,87 g) v acetonu (140 ml) se během 10 minut přikape k

09.01.96

míchanému ledem chlazenému roztoku 1-methylpiperazinu (11,02 g, 0,11 mol) a triethylaminu (15,3 ml, 0,11 mol) v acetonu (140 ml), přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod 20°C. Během přídavku se vyloučí bílá sraženina a v míchání se pokračuje další 4 hodiny. Reakční směs se přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky předestiluje s toluenem, čímž se získá světle hnědá pryskyřice (41,9 g). Takto připravený surový produkt se granuluje dvouhodinovým mícháním s vodou (100 ml). Získaný produkt se shromáždí filtrací, promyje vodou (2 x 50 ml) a vysuší za vakua při 50°C. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 110 až 111°C.
δ ($CDCl_3$): 1,48 (3H, t), 2,27 (3H, t), 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)

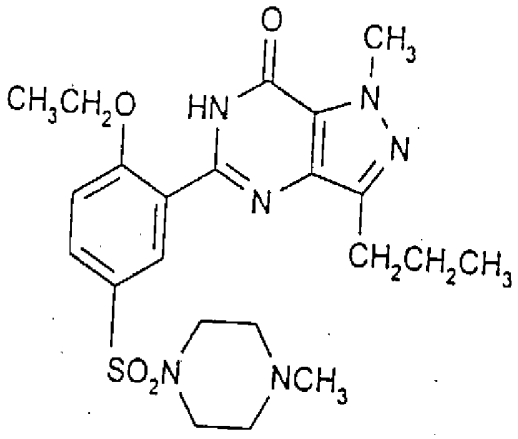
Potvrdí se, že sloučenina získaná výše popsaným postupem je identická se sloučeninou získanou konvenční esterifikací sloučeniny z preparativního postupu 2 methanolem.

Kromě toho se konvenční bázickou hydrolýzou sloučeniny získané výše popsaným postupem získá produkt identický se sloučeninou z preparativního postupu 2.

09.01.96

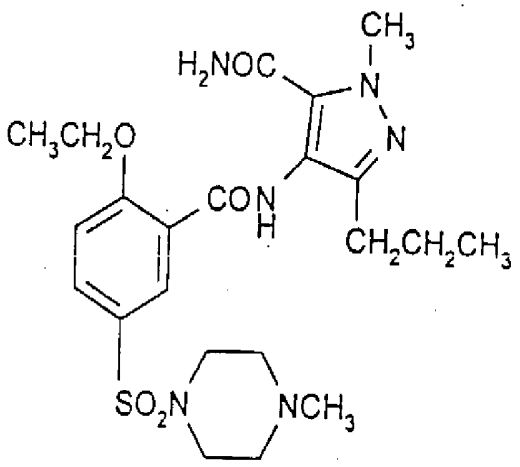
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby 5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-onu vzorce I



(I)

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se cyklizuje sloučenina vzorce II



(II)

za bázických, neutrálních nebo kyselých podmínek.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se cyklizace provádí za přítomnosti báze, přednostně v rozpouštědle, popřípadě za přítomnosti peroxidu

09.01.98

vodíku nebo peroxosoli, a je-li to potřebné, neutralizuje se následně reakční směs.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije báze zvolené ze souboru zahrnujícího soli kovů, které tvoří alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku a cykloalkylalkanoly se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, amoniak, alkylaminy s 1 až 12 atomy uhlíku, dialkylaminy s 1 až 12 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, cykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku, N-cykloalkyl-N-alkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, dicykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, (cykloalkyl)alkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-(cykloalkyl)alkyl-N-alkylaminy s 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v první a 1 až 12 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, N-(cykloalkyl)-alkyl-N-cykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a di[(cykloalkyl)alkyl]aminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a heterocyklické aminy zvolené ze souboru zahrnujícího imidazol, triazol, pyrrolidin, piperidin, heptamethylenimin, morfolin, thiomorfolin a 1-alkylpiperazin s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; hydridy, fluoridy, hydroxidy, oxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany kovů, kde kov je zvolen ze souboru zahrnujícího lithium, sodík, draslík, rubidium, cesium, berylium, horčík, vápník, stroncium, baryum, hliník, indium, thalium, titan, zirkon, kobalt, měď, stříbro, zinek, kadmium, rtuť a cer; a bicyklické amidiny se 7 až 12 atomy uhlíku a rozpouštědla zvoleného ze souboru zahrnujícího alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkanoly se 3 až 8 atomy

uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanony se 3 až 9 atomy uhlíku, cykloalkanony se 4 až 10 atomy uhlíku, alkylethery s 5 až 12 atomy uhlíku, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, benzen, toluen, xylen, chlorbenzen, dichlorbenzen, acetonitril, dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidin-2-on, pyrrolidin-2-on, pyridin a vodu a jejich směsi.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije báze zvolené ze souboru zahrnujícího soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin s alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku a cykloalkylalkanoly se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; soli alkalických kovů, které tvoří amoniak, N-(sekundární nebo terciární alkyl)-N-(primární, sekundární nebo terciární alkyl)aminy se 3 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, cykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku, N-(cykloalkyl)-N-(primární, sekundární nebo terciární alkyl)aminy se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 3 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, dicykloalkylaminy se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí a 1-methylpiperazin; hydridy, hydroxidy, oxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin; 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en a rozpouštědla zvoleného ze souboru zahrnujícího ethanol, 2-propanol, sekundární nebo terciární alkanoly se 4 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 3 až 12 atomy uhlíku, terciární cykloalkanoly se 4 až 12 atomy uhlíku, sekundární nebo terciární cykloalkylalkanoly se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanony se 3 až 9 atomy uhlíku, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluen, xylen, chlorbenzen, 1,2-dichlorbenzen, acetonitril,

09.01.96

dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid, N-methylpyrrolidin-2-on, pyridin a vodu a jejich směsi.

5. Způsob podle některého z nároků 2 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 50 do 170°C po dobu v rozmezí od 3 do 170 hodin.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se báze použije v množství v rozmezí od 1,0 do 5,0 molárního ekvivalentu.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako báze použije soli lithia, sodíku a draslíku s alkanoly s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoly se 4 až 12 atomy uhlíku, amoniakem, cyklohexylaminem a 1-methylpiperazinem; hydridů lithia, sodíku a draslíku; uhličitanu cesného; a oxidu barnatého; a jako rozpouštědla se použije ethanolu, terciárního alkoholu se 4 až 10 atomy uhlíku, terciárního cykloalkanolu s 6 až 8 atomy uhlíku, tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu nebo acetonitrilu, přičemž reakce se provádí při teplotě 60 až 105°C za použití 1,1 až 2,0 molárního ekvivalentu báze.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije báze zvolené ze souboru zahrnujícího alkoxidy s 1 až 12 atomy uhlíku a hydridy lithia, sodíku a draslíku, amid sodný, natriumcyklohexylamid a uhličitan cesný; jako rozpouštědla se použije ethanolu, terc.butanolu, terc.amylalkoholu, 1-methylcyklohexanolu, tetrahydrofuranu nebo 1,4-dioxanu; přičemž reakce se provádí po dobu 3 až 60 hodin.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije báze zvolené ze souboru zahrnu-

jícího ethoxid sodný, terc.butoxid sodný, terc.butoxid draselný a natriumhydrid a rozpouštědla zvoleného ze souboru zahrnujícího ethanol, terc.butanol, terc.amylalkohol a tetrahydrofuran.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se cyklizace provádí zahříváním sloučeniny vzorce II popřípadě za přítomnosti rozpouštědla a/nebo popřípadě za přítomnosti dehydratačního činidla a/nebo za použití mechanického systému odstraňování vody.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako rozpouštědla používá látky zvolené ze souboru zahrnujícího 1,2-dichlorbenzen, dimethylsulfoxid, sulfolan, N-methylpyrrolidin-2-on a pyrrolidin-2-on a jejich směsi a jako dehydratačního činidla se používá látky zvolené ze souboru zahrnujícího bezvodý uhličitan draselný, bezvodý uhličitan sodný, bezvodý síran hořečnatý, bezvodý síran sodný, oxid fosforečný a molekulární síta.

12. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako rozpouštědla používá látky zvolené ze souboru zahrnujícího 1,2-dichlorbenzen, sulfolan a N-methylpyrrolidin-2-on a jako dehydratačního činidla se používá molekulového síta, přičemž reakce se provádí provádí při 180 až 220°C po dobu 0,5 až 72 hodin.

13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se cyklizace provádí za protické kyseliny nebo Lewisovy kyseliny, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako protické kyseliny použije anorganické kyseliny, organické sulfokyseliny, organické fosfonové kyseliny nebo organické karboxylové kyseliny a

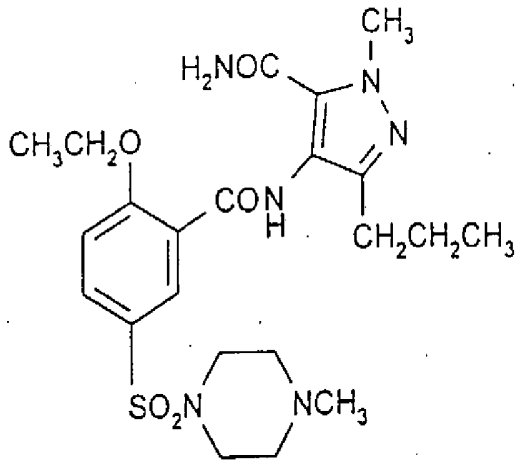
09.01.96

jako Lewisovy kyseliny se použije látky zvolené ze souboru zahrnujícího fluorid boritý, chlorid boritý, bromid boritý, chlorid hlinitý, bromid hlinitý, chlorid křemičitý, bromid křemičitý, chlorid cíničitý, bromid cíničitý, chlorid fosforečný, bromid fosforečný, fluorid titaničitý, chlorid titaničitý, bromid titaničitý, chlorid železitý, fluorid zinečnatý, chlorid zinečnatý, bromid zinečnatý, jodid zinečnatý, chlorid rtuťnatý, bromid rtuťnatý a jodid rtuťnatý a jako rozpouštědla se použije látky zvolené ze souboru zahrnujícího alkany s 5 až 12 atomy uhlíku, cykloalkany s 5 až 8 atomy uhlíku, alkanové kyseliny s 1 až 12 atomy uhlíku, alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanony se 3 až 9 atomy uhlíku, alkylethery s 5 až 12 atomy uhlíku, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, diglyme, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, benzen, toluen, xylen, chlorbenzen, dichlorbenzen, nitrobenzen, dichlormethan, dibrommethan, 1,2-dichlorethan, acetonitril, dimethylsulfoxid, sulfolan, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidin-2-on a pyrrolidin-2-on a jejich směsi.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako protické kyseliny použije koncentrované kyseliny sírové, kyseliny fosforečné nebo kyseliny p-toluensulfonové, jako Lewisovy kyseliny se použije fluoridu boritého, chloridu hlinitého, chloridu křemičitého, chloridu ciničitého, chloridu titaničitého, chloridu železitého nebo chloridu zinečnatého, jako rozpouštědla se použije ledové kyseliny octové, tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu a chlorbenzenu a reakce se provádí při 65 až 210°C po dobu 6 až 300 hodin.

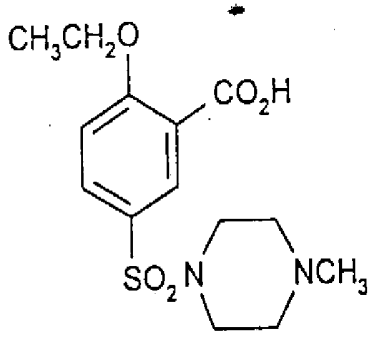
09.01.98

16. Sloučenina vzorce II



(II)

17. Sloučenina vzorce V



(V)

nebo její hydrochloridová-triethylaminová podvojná sůl nebo její alkylester s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.