



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 23 846 T2 2004.03.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 916 675 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 23 846.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 123 740.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **04.06.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.05.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.03.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 487/04**
A61K 31/505

(30) Unionspriorität:

9612514 14.06.1996 GB

(73) Patentinhaber:

Pfizer Ltd., Sandwich, Kent, GB; Pfizer Research and Development Co., N.V./S.A., Dublin, IE

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

Dunn, Peter James, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB; Wood, Albert Shaw, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

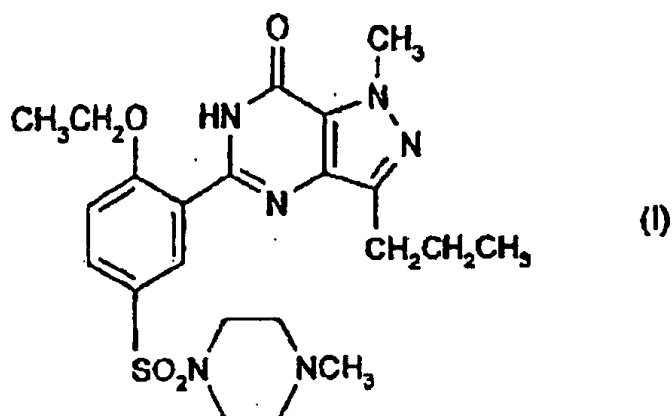
(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Sildenafil**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

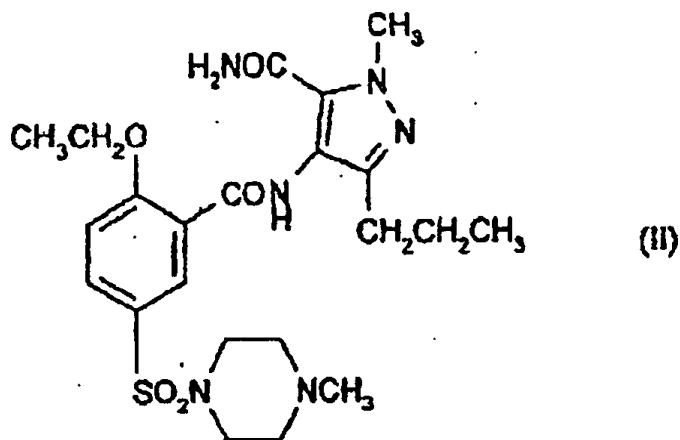
[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I):



die als 5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on oder Sildenafil bekannt ist und auch Zwischenprodukte, die darin verwendet werden. Sildenafil, das ursprünglich in EP-A-0463756 offenbart wurde, hat sich als besonders nützlich zur Behandlung u. a. der männlichen Erektionsfunktionsstörung erwiesen, siehe WO-A-94/28902.

[0002] Genauer betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Sildenafil, das effizienter ist, als das in EP-A-0463756 offenbarte und das überraschenderweise direkt Sildenafil mit klinischem Qualitätsstandard liefern kann, was die Notwendigkeit für nachfolgende Reinigungsstufen überwindet. In diesem Zusammenhang bedeutet Sildenafil mit klinischem Qualitätsstandard ein Material mit ausreichender Reinheit zur Verabreichung an Menschen.

[0003] Die Schlüsselstufe in dem Gesamtverfahren beinhaltet den Ringschluss des direkten Vorläufers von Sildenafil, d. h. des Bisamids der Formel (II):



[0004] Somit liefert die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), das die Cyclisierung einer Verbindung der Formel (II) umfasst.

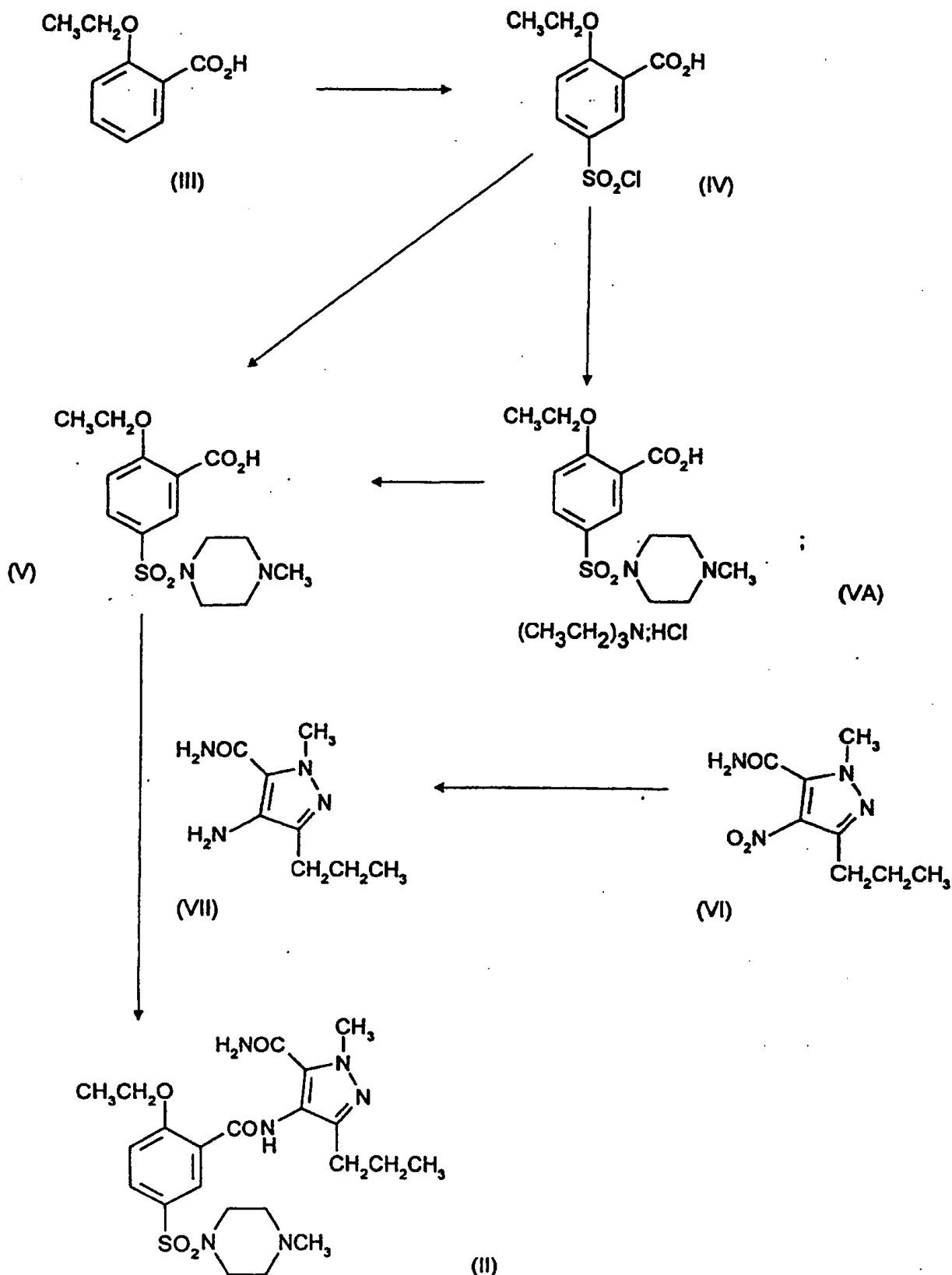
[0005] Eine analoge Cyclisierung, die die Verwendung von Polyphosphorsäure bei 140°C beinhaltet, wird in J. Med. Chem., 1987, 30, 91 offenbart.

[0006] Die Verbindung der Formel (I) kann mit üblichen Techniken isoliert und gereinigt werden, wenn z. B. (I) in Form eines Salzes erzeugt wird, durch Neutralisierung der ggf. vorverdünnten Reaktionsmischung gefolgt davon, dass das Produkt durch Filtration/Extraktion gesammelt wird und ggf. kristallisiert wird.

[0007] Alternativ kann die Verbindung der Formel (I) geeigneterweise isoliert und/oder mit chromatographischen Standardverfahren gereinigt werden.

[0008] Die Verbindung der Formel (II), die zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) erforderlich ist, kann auf dem in dem folgenden Reaktionsschema dargestellten Weg erhalten werden unter Verwendung üblicher Verfahren.

SCHEMA



[0009] Somit kann die Verbindung der Formel (IV) durch Chlorsulfonylierung von 2-Ethoxybenzoesäure, d. h. der Verbindung der Formel (III), hergestellt werden. Typischerweise wird (III) zur einer eisgekühlten Mischung von etwa 1 Moläquivalent Thionylchlorid und etwa 4 Moläquivalenten Chlorsulfonsäure zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur unter 25°C gehalten wird; die Reaktion wird dann bei Raumtemperatur fortschreiten gelassen, bis sie abgeschlossen ist.

[0010] Die Umwandlung von (IV) in die Verbindung der Formel (V) wird erreicht durch N-Sulfonylierung von

1-Methylpiperazin und kann in einem einstufigen oder zweistufigen Verfahren durchgeführt werden. Bei einem einstufigen Verfahren werden etwa 2,3 Moläquivalente 1-Methylpiperazin zu einer wässrigen Suspension von (IV) bei etwa 10°C zugegeben, während die Reaktionstemperatur unter 20°C gehalten wird; die Temperatur der entstehenden Reaktionsmischung wird dann auf etwa 10°C gehalten. Alternativ kann die Menge an 1-Methylpiperazin auf 1,1 Moläquivalente vermindert werden, indem etwa 1 Moläquivalent Natriumhydroxid als Hilfsbase angewendet wird. In einem zweistufigen Verfahren wird eine Lösung von (IV) in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Aceton, zu einer Mischung von etwa einem 10%-igen Überschuss von 1-Methylpiperazin und etwa einem 10%-igen Überschuss eines geeigneten Säureakzeptors, z. B. einer tertiären Base, wie Triethylamin, zugegeben, während die Reaktionstemperatur unter 20°C gehalten wird. Wenn Triethylamin als Hilfsbase angewendet wird, wird ein Hydrochlorid-Triethylamindoppelsalz von (V) als Zwischenprodukt, als Verbindung der Formel (VA) angegeben, isoliert. Dieses Salz kann in (V) umgewandelt werden durch Behandlung mit Wasser.

[0011] Ein geeigneter alternativer Weg zu (V) besteht darin, ein C₁-C₄-Alkyl-2-ethoxybenzoat (das durch übliche Veresterung von (III) erhalten wird) als Chlorsulfonylierungssubstrat anzuwenden gefolgt von einer Behandlung des entstehenden Sulfonylchlorids mit 1-Methylpiperazin, wie oben beschrieben und danach eine Standardhydrolyse der Estergruppe. Andere synthetische Optionen, um (V) aus Salicylsäure und seinen Derivaten zu erhalten, ergeben sich für den Fachmann auf diesem Gebiet.

[0012] Das Kuppeln von (V) mit der Verbindung der Formel (VII) kann durch eine Vielzahl von Amidbindungsreaktionen, die dem Fachmann auf diesem Gebiet wohl bekannt sind, erreicht werden. Z. B. wird zuerst die Carbonsäurefunktion von (V) aktiviert unter Verwendung eines etwa 5%-igen Überschusses eines Reagenzes, wie N,N'-Carbonyldiimidazol in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Ethylacetat, etwa bei Raumtemperatur bis etwa 80°C gefolgt von einer Reaktion des Zwischenprodukts Imidazolid mit (VII) bei etwa 20 bis etwa 60°C.

[0013] Das Aminopyrazol (VII) ist erhältlich mit einer üblichen Reduktion des entsprechenden Nitropyrazols (VI), z. B. unter Verwendung einer durch Palladium katalysierten Hydrierung in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethylacetat. Die entstehende Lösung von (VII) kann direkt, nach Filtration, in der Kupplungsreaktion mit (V) verwendet werden.

[0014] Die Cyclisierungsreaktion von (II), was die Verbindung der Formel (I) liefert, wurde in Ausbeuten von bis zu 95% erreicht. Somit kann die Gesamtausbeute von (I), bezogen auf das Benzoessäurederivat (III) als Ausgangsmaterial, abhängig davon, ob das einstufige oder zweistufige Sulfonylierungsverfahren verwendet wird, bis zu 51,7% bzw. 47,8% sein. Dies ist sehr vorteilhaft verglichen mit dem in EP-A-0463756 offenbarten Verfahren, bei dem die Gesamtausbeute von (I) aus 2-Ethoxybenzoylchlorid (und damit aus (III) und unter der Annahme, dass das Säurechloridderivat quantitativ daraus erzeugt werden kann) 27,6% ist. Bei einem alternativen Vergleich kann die Gesamtausbeute von (I) bezogen auf das Nitropyrazol (VI) bis zu 85,2% im vorliegend offenbarten Verfahren sein, während in dem in EP-A-0463756 offenbarten Verfahren die Gesamtausbeute von (I) aus (VI) 23,1% ist.

[0015] Eindeutig kann daher das alternative Verfahren für (I), das hier offenbart wurde, beträchtlich effizienter und vorteilhafter sein, als das vorher offenbarte und die Zwischenprodukte der Formeln (II), (V) und (VA) bilden auch einen Teil der Erfindung.

[0016] Alternativ kann die Cyclisierung einer Verbindung der Formel (II) zu einer Verbindung der Formel (I) unter neutralen oder sauren Bedingungen durchgeführt werden.

[0017] Unter neutralen Bedingungen wird die Verbindung der Formel (II) erhitzt, ggf. in Gegenwart eines Lösungsmittels und/oder ggf. in Gegenwart eines dehydratisierenden Mittels und/oder eines mechanischen Wasserentfernungssystems, z. B. einer Dean-Stark-Vorrichtung.

[0018] Ein geeignetes Lösungsmittel kann ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus 1,2-Dichlorbenzol, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, N-Methylpyrrolidin-2-on und Mischungen davon.

[0019] Bevorzugt ist das Lösungsmittel 1,2-Dichlorbenzol, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidin-2-on.

[0020] Ein geeignetes dehydratisierendes Mittel kann ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus wasserfreiem Kaliumcarbonat, wasserfreiem Natriumcarbonat, wasserfreiem Magnesiumsulfat, wasserfreiem Natriumsulfat, Phosphorpentoxid und Malekularsieben.

[0021] Molekularsiebe sind das bevorzugte dehydratisierende Mittel.

[0022] Bevorzugt wird die Reaktion auch bei 180 bis 220°C 0,5 bis 72 Stunden lang durchgeführt.

[0023] Unter sauren Bedingungen wird die Cyclisierung durchgeführt durch Reaktion einer Verbindung der Formel (II) mit einer protischen Säure oder Lewis-Säure, ggf. in Gegenwart eines Lösungsmittels.

[0024] Eine geeignete protische Säure kann ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus einer anorganischen Säure, einer Organosulfonsäure, einer Organophosphonsäure und einer Organocarbonsäure.

[0025] Bevorzugt ist die protische Säure konzentrierte Schwefelsäure, Phosphorsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

[0026] Eine geeignete Lewis-Säure kann ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Bortrifluorid, Bortrichlorid, Bortribromid, Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Siliciumtetrachlorid, Siliciumtetrabromid, Zinnchlorid, Zinnbromid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid, Titanetrafluorid, Titanetrachlorid, Titante-

trabromid, Eisen(III)chlorid, Zinkfluorid, Zinkchlorid, Zinkbromid, Zinkiodid, Quecksilberchlorid, Quecksilberbromid und Quecksilberiodid.

[0027] Bevorzugt ist die Lewis-Säure Bortrifluorid, Aluminiumchlorid, Siliciumtetrachlorid, Zinnchlorid, Titan-tetrachlorid, Eisen(III)chlorid oder Zinkchlorid.

[0028] Ein geeignetes Lösungsmittel kann ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus einem C₅-C₁₂-Alkan, einem C₅-C₈-Cycloalkan, einer C₁-C₁₂-Alkansäure, einem C₁-C₄-Alkanol, einem C₃-C₉-Alkanon, einem C₅-C₁₂-Alkylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diglyme, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Nitrobenzol, Dichlormethan, Dibrommethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on und Pyrrolidin-2-on und Mischungen davon.

[0029] Bevorzugt ist das Lösungsmittel Eisessig, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Chlorbenzol.

[0030] Bevorzugt wird die Reaktion auch bei 65 bis 210°C 6 bis 300 Stunden lang durchgeführt.

[0031] Die Synthesen der Verbindung der Formel (I) und die Zwischenprodukte dazu werden in den folgenden Beispielen und Herstellungsbeispielen beschrieben. In Fällen, in denen die Verbindung der Formel (I) nicht isoliert wurde und (falls notwendig) gereinigt wurde, wurden die Ausbeuten bestimmt und die Reaktionsmischungen analysiert mit quantitativer Dünnschichtchromatographie (DC) unter Verwendung von Merck Silica Gel-60-Platten und von Mischungen von Toluol : methyliertem Spiritus : 0,880 wässrigem Ammoniak als Lösungsmittelsystemen, und/oder Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) unter Verwendung eines Gilson-Instruments mit einer 15 cm Reverse Phase-C18-Säule und Triethylamin : Phosphorsäurepuffer in wässrigen Acetonitril : Methanolmischungen als mobilen Phasen.

[0032] ¹H-kernmagnetische Resonanz-(NMR)-Spektren wurden aufgezeichnet unter Verwendung eines Varian Unity 200 Spektrometers und stimmten in allen Fällen mit den vorgeschlagenen Strukturen überein. Charakteristische chemische Verschiebungen (δ) sind angegeben in Teile pro Million feldabwärts von Tetramethylsilan unter Verwendung üblicher Abkürzungen für die Bezeichnung der signifikanten Peaks: z. B. s Singulett; d Dublett; t Triplett; q Quartett; h Hextett; m Multiplett; br breit.

[0033] Raumtemperatur bedeutet 20 bis 25°C.

Titelverbindung

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-7-on

Beispiel 37

[0034] Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 (12,32 g, 0,025 mol) wurde 40 Minuten lang auf 215 bis 220°C erhitzt und die entstehende Schmelze auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das teerartige Rohprodukt wurde in Dichlormethan (25 ml) gelöst und dann mit Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei zunehmend polare Mischungen von Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel verwendet wurden. Das Verdampfen im Vakuum der geeigneten einzelnen Komponentenfraktionen lieferte die reine (gemäß ¹H-NMR-Analyse) Titelverbindung (1,76 g, 14,8%), während eine Charge weniger reines Titelprodukt (0,87 g, 7,3%) aus weiteren Fraktionen erhalten wurde. Eine weitere chromatographische Aufarbeitung der letzteren ergab eine weitere Menge (0,48 g) der reinen Titelverbindung, wobei die Gesamtausbeute 2,24 g, 18,8% war.

Beispiele 38–40

[0035] Eine gerührte Mischung der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 (12,32 g, 0,025 mol) und 1,2-Dichlorbenzol (61 ml) wurde 72 Stunden lang am Rückfluss erhitzt. Die entstehende dunkelbraune Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen, mit Dichlormethan (60 ml) verdünnt und filtriert. Das Verdampfen des Filtrats bei vermindertem Druck ergab ein lösungsmittelhaltiges dunkelbraunes Öl (17,51 g), von dem gezeigt wurde, dass 28,2% des Materials ohne Lösungsmittel gemäß DC- und HPLC-Analyse die Titelverbindung war.

[0036] Die Wiederholung unter Verwendung von Sulfolan als Lösungsmittel bei etwa 205°C 5 Stunden lang lieferte ein rohes Produkt (14 Gew.-% Ausbeute), das gemäß DC- und HPLC-Analyse eine geschätzte Ausbeute von 12% der Titelverbindung enthielt.

[0037] Eine weitere Wiederholung unter Verwendung von N-Methylpyrrolidin-2-on als Lösungsmittel 3 Stunden lang bei 205 bis 210°C lieferte ein rohes Produkt (21,5 Gew.-% Ausbeute), das gemäß DC- und HPLC-Analyse eine geschätzte Ausbeute von 6,5% der Titelverbindung enthielt.

Beispiel 41

[0038] Unter Reaktionsbedingungen ähnlich den in Beispiel 38 beschriebenen, außer dass die Reaktion 24

Stunden lang in Gegenwart von 4 Å-Molekularsieben durchgeführt wurde, wurde ein lösungsmittelhaltiges Produkt erhalten, von dem mit HPLC-Analyse gezeigt wurde, dass 6% des Materials ohne Lösungsmittel die Titelverbindung war.

Beispiel 42

[0039] Konzentrierte Schwefelsäure (1,0 ml, 1,84 g, 18,75 mmol) wurden zu einer gerührten Suspension der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 (12,32 g, 0,025 mol) in Chlorbenzol (61 ml) zugegeben und dann die entstehende Mischung erhitzt, bis das Lösungsmittel abzudestillieren begann. Als das Destillat nicht mehr trüb war (nach Sammeln von ca. 20 ml), wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und eine weitere Menge (20 ml) Chlorbenzol wurde zugegeben, bevor 20 Stunden lang am Rückfluss erhitzt wurde. Die kühle Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (100 ml) versetzt, um eine Lösung zu bilden, und anschließend mit Wasser (100 ml) versetzt. Der pH der entstehenden Mischung wurde auf 7 eingestellt unter Verwendung von 5 M wässriger Natriumhydroxidlösung, dann wurde die organische Phase abgetrennt, mit einem Dichlormethanextrakt (50 ml) der wässrigen Phase vereinigt und bei vermindertem Druck eingedampft, was einen Feststoff (9,51 g) lieferte, von dem mit HPLC-Analyse gezeigt wurde, dass davon 5,5% die Titelverbindung war.

Beispiel 43

[0040] Konzentrierte Schwefelsäure (1,0 ml, 1,84 g, 18,75 mmol) wurden zu einer gerührten Lösung der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 (6,16 g, 12,5 mmol) in Eisessig (31 ml) zugegeben und die entstehende Mischung 115 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Toluol (2 × 50 ml) "azeotropisiert" und das entstehende Öl (10,5 g) mit Wasser (60 ml) geschüttelt, was einen kristallinen Feststoff gab, der gesammelt wurde, mit Wasser gewaschen wurde (10 ml) und getrocknet wurde. Die Ernte (2,03 g) wurde mit einer zweiten Ernte (3,48 g) vereinigt, die durch Neutralisierung des Filtrats mit 20% wässriger Natriumhydroxidlösung und anschließendes Sammeln, Waschen und Trocknen wie vorher erhalten worden war, was das Rohprodukt (5,51 g) lieferte, das gemäß DC- und HPLC-Analyse eine geschätzte Ausbeute von 38% der Titelverbindung enthielt.

Beispiel 44

[0041] Eine gerührte Mischung der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 (6,16 g, 12,5 mmol) und Eisessig (31 ml) wurde 7 Stunden lang auf 100°C erhitzt und die entstehende Lösung abkühlen gelassen. Die DC-Analyse der Reaktionsmischung zeigte, dass keine Titelverbindung in dieser Stufe vorhanden war.

[0042] 85% wässrige Phosphorsäurelösung (0,5 ml) wurde zugegeben und die entstehende Mischung insgesamt 300 Stunden lang auf 100°C erhitzt und dann bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol "azeotropisiert" und in Wasser (50 ml) gelöst, dann wurde der pH der gerührten wässrigen Lösung mit 20% wässriger Natriumhydroxidlösung auf 7 eingestellt. Das Rühren wurde 2 Stunden lang fortgesetzt und dann der Niederschlag gesammelt, mit Wasser (20 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, was ein rohes Produkt (5,21 g) ergab, das gemäß DC- und HPLC-Analyse eine geschätzte Ausbeute von 9,1% der Titelverbindung enthielt.

Beispiel 45

[0043] Eine gerührte Mischung von p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (5,71 g, 0,030 mol) und von Chlorbenzol (100 ml) wurde am Rückfluss erhitzt, bis alles Wasser entfernt war unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle, und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 (24,64 g, 0,050 mol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden lang am Rückfluss gerührt und dann abkühlen gelassen. Zu der entstehenden Mischung wurde Dichlormethan (200 ml) und Wasser (200 ml) zugeben, der pH unter Verwendung von 2 M wässriger Natriumhydroxidlösung auf 7 eingestellt und die organische Phase abgetrennt und mit einem Dichlormethanextrakt (100 ml) der wässrigen Phase vereinigt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 ml) gewaschen und bei vermindertem Druck eingeeengt, was einen grauweißen Feststoff (24,86 g) lieferte, von dem mit DC- und HPLC-Analyse gezeigt wurde, dass 7,3% davon die Titelverbindung war.

Beispiel 46

[0044] Titantetrachlorid (3,3 ml, 5,69 g, 0,030 mol) wurde zu einer gerührten Suspension der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 (12,32 g, 0,025 mol) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (61 ml) zugegeben, wobei eine hef-

tige Gasentwicklung festgestellt wurde. Die gerührte Reaktionsmischung wurde 7,5 Stunden lang auf etwa 70°C erhitzt, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Wasser (200 ml) und konzentrierter Salzsäure (50 ml) versetzt, was eine klare Lösung ergab. Die Lösung wurde mit Dichlormethan gewaschen und der pH unter Verwendung von 40% wässriger Natriumhydroxidlösung auf 12 eingestellt; dann wurde 10 Minuten lang gerührt und der pH weiter auf 7 eingestellt unter Verwendung von 5 M Salzsäure. Der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und mit Dichlormethan (2× 200 ml) gewaschen, dann wurden die vereinigten Dichlormethanwaschlösungen verwendet, um das wässrige Filtrat zu extrahieren und bei vermindertem Druck eingedampft, was einen Feststoff (11,35 g) ergab, von dem mit DC- und HPLC-Analyse gezeigt wurde, dass 33,7% davon die Titelverbindung war.

Beispiele 47–52

[0045] Unter Reaktionsbedingungen, wie den in Beispiel 46 beschriebenen, deren Variationen in Tabelle 3 zusammengefasst sind, lieferten alternative Lewis-Säuren die korrigierten Ausbeuten der gezeigten Titelverbindung.

Tabelle 3

Beispiel	Lewis-Säure	Lösungsmittel	Reaktionszeit (h)	% Ausbeute
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

*als Diethyletherat

Herstellungsbeispiel 1

5-Chlorsulfonyl-2-ethoxybenzoesäure

[0046] Geschmolzene 2-Ethoxybenzoesäure (25,0 g, 0,150 mol) wurde zu einer gerührten, eisgekühlten Mischung von Thionylchlorid (11 ml, 0,151 mol) und Chlorsulfonsäure (41,3 ml, 0,621 mol) zugegeben, während die Temperatur der Reaktionsmischung unter 25°C gehalten wurde. Die entstehende Mischung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt und dann in eine gerührte Mischung aus Eis (270 g) und Wasser (60 ml) gegossen, was einen grauweißen Niederschlag ergab. Das Rühren wurde 1 Stunde lang fortgesetzt, dann wurde das Produkt durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, was die Titelverbindung (36,08 g) lieferte. Eine Referenzprobe, Schmelzpunkt 115 bis 116°C, wurde durch Kristallisation aus Hexan : Toluol erhalten.

[0047] Gefunden: C 41,02; H 3,27.

C₉H₉ClO₅S erfordert: C 40,84; H 3,43%.

δ (CDCl₃): 1,64 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,26 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,80 (1H, d).

Herstellungsbeispiel 2

2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzoesäure

(a): einstufiges Verfahren

[0048] 1-Methylpiperazin (33,6 ml, 0,303 mol) wurde zu einer gerührten Suspension der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 1 (34,4 g, 0,130 mol) in Wasser (124 ml) bei etwa 10°C zugegeben, während die Temperatur der Reaktionsmischung unter 20°C gehalten wurde. Die entstehende Lösung wurde auf etwa 10°C ge-

kühlt und nach 5 Minuten begann die Kristallisation eines Feststoffs. Nach weiteren 2 Stunden wurde der Feststoff durch Filtration gesammelt, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, was das rohe Produkt (36,7 g) lieferte. Eine Probe (15,0 g) wurde gereinigt, indem sie 1 Stunde lang in rückfließendem Aceton gerührt wurde; die entstehende Suspension wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und der kristalline Feststoff durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, was die Titelverbindung (11,7 g) lieferte, Schmelzpunkt 198 bis 199°C, deren ¹H-NMR-Spektrum identisch ist mit dem, das für das Produkt von Verfahren (b) unten erhalten wurde.

(b): zweistufiges Verfahren

[0049] Eine Lösung der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 1 (50,0 g, 0,189 mol) in Aceton (150 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Mischung von 1-Methylpiperazin (20,81 g, 0,208 mol) und Triethylamin (28,9 ml, 0,207 mol) zugegeben, während die Temperatur der Reaktionsmischung unter 120°C gehalten wurde. Es bildete sich ein weißer kristalliner Feststoff während der Zugabe und das Rühren wurde weitere 1,5 Stunden lang fortgesetzt. Die Filtration gefolgt von Waschen mit Aceton und Trocknen im Vakuum des Produktes lieferte das Hydrochlorid-Triethylamin-Doppelsalz der Titelverbindung (78,97 g), Schmelzpunkt 166 bis 169°C.

[0050] Gefunden: C 51,33; H 8,14; N 9,06; Cl 8,02.

$C_{14}H_{20}O_5S \cdot C_6H_{15}N \cdot HCl$ erfordert C 51,55; H 7,79; N 9,02; Cl 7,61%.

$\delta(CD_3SOCD_3)$: 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).

[0051] Das Doppelsalz (30,0 g) wurde in Wasser (120 ml) gerührt, um eine fast klare Lösung zu erzeugen, aus der ein Feststoff schnell kristallisierte. Nach 2 Stunden wurde der Feststoff durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, was die Titelverbindung (14,61 g) als weißen Feststoff ergab. Eine Referenzprobe, Schmelzpunkt 201°C, wurde durch Umkristallisation aus wässrigem Ethanol erhalten.

[0052] Gefunden: C 51,09; H 6,16; N 8,43.

$C_{14}H_{20}N_2O_5S$ erfordert: C 51,21; H 6,14; N 8,53%.

$\delta(CD_3SOCD_3)$: 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).

Herstellungsbeispiel 3

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

[0053] Eine gerührte Suspension von 1-Methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid (EP-A-0463756; 237,7 g, 1,12 mol) und 5% Palladium auf Aktivkohle (47,5 g) in Ethylacetat (2,02 l) wurde bei 344,7 kPa (50 psi) und 50°C 4 Stunden lang hydriert, wonach die Aufnahme von Wasserstoff abgeschlossen war. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde filtriert, dann das Filterkissen mit Ethylacetat gewaschen, wobei die vereinigten Filtrat- und Waschlösungen eine Ethylacetatlösung der Titelverbindung (EP-A-0463756) lieferten, die eine ausreichende Reinheit hatte, um direkt in der nächsten Stufe der Reaktionsreihenfolge verwendet zu werden (siehe Herstellungsbeispiel 4).

Herstellungsbeispiel 4

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

[0054] N,N'-Carbonyldiimidazol (210,8 g, 1,30 mol) wurde in eine gerührte Suspension der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 2 (408,6 g, 1,24 mol) in Ethylacetat (1,50 l) gewaschen unter Verwendung von Ethylacetat (1,36 l) und die entstehende Mischung 0,5 Stunden lang auf 55°C erhitzt und dann 2 weitere Stunden lang am Rückfluss erhitzt, bevor sie auf Raumtemperatur abkühlen gelassen wurde. Eine Ethylacetatlösung der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 3 (2,185 kg einer Lösung, die 204 g, 1,12 mol Amin enthielt) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 72 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, was einen kristallinen Feststoff lieferte, der durch Filtration gesammelt wurde und im Vakuum getrocknet wurde. Die Titelverbindung (425 g), Schmelzpunkt 204 bis 206°C, die somit erhalten wurde, wurde mit einer weiteren Ernte (70 g) vereinigt, die durch Konzentration der Mutterlauge gewonnen wurde. Eine Referenzprobe, Schmelzpunkt 206 bis 208°C, wurde durch Umkristallisation aus wässrigem Methanol erhalten.

[0055] Gefunden: C 53,65; H 6,54; N 17,07.

$C_{22}H_{32}N_6O_5S$ erfordert: C 53,64; H 6,55; N 17,06%.

$\delta(CDCl_3)$: 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, 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).

Herstellungsbeispiel 5

2-Ethoxybenzoesäuremethylester

[0056] Konzentrierte Schwefelsäure (0,5 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Ethoxybenzoesäure (50 g, 0,301 mol) in Methanol (500 ml) zugegeben und die entstehende Mischung 70 Stunden lang am Rückfluss erhitzt, dann bei vermindertem Druck eingedampft, was ein Öl ergab, das in Dichlormethan (300 ml) gelöst wurde. Diese Lösung wurde aufeinander folgend mit Wasser (150 ml), wässriger Natriumbicarbonatlösung (150 ml) und Wasser (150 ml) gewaschen, dann bei vermindertem Druck eingedampft, was die Titelverbindung (49,7 g) als Öl ergab.

[0057] δ (CDCl₃): 1,44 (3H, t), 3,90 (3H, s), 4,12 (2H, q), 6,95 (2H, m), 7,44 (1H, t), 7,78 (1H, d).

Herstellungsbeispiel 6

5-Chlorsulfonyl-2-ethoxybenzoesäuremethylester

[0058] Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 5 (36,04 g, 0,20 mol) wurde tropfenweise 10 Minuten lang zu gerührter, eisgekühlter Chlorsulfonsäure (59,8 ml, 0,90 mol) zugegeben, während die Temperatur der Reaktionsmischung unter 22°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann Thionylchlorid (14,6 ml, 0,20 mol) zugegeben und die entstehende Lösung bei Raumtemperatur 6 Stunden lang gerührt, dann in eine gerührte Mischung aus Eis (530 g) und Wasser (120 ml) gegossen. Die abgeschreckte Mischung wurde mit Dichlormethan (2 × 200 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte bei vermindertem Druck eingedampft, was die rohe Titelverbindung (44,87 g) als weißen Feststoff ergab. Eine Referenzprobe, Schmelzpunkt 99 bis 100°C, wurde durch Kristallisation aus Toluol erhalten.

[0059] δ (CDCl₃): 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).

Herstellungsbeispiel 7

2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)benzoesäuremethylester

[0060] Eine Lösung der rohen Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 6 (27,87 g) in Aceton (140 ml) wurde tropfenweise 10 Minuten lang zu einer gerührten, eisgekühlten Lösung von 1-Methylpiperazin (11,02 g, 0,11 mol) und von Triethylamin (15,3 ml, 0,11 mol) in Aceton (140 ml) zugegeben, während die Temperatur der Reaktionsmischung unter 20°C gehalten wurde. Ein weißer Niederschlag bildete sich während der Zugabe und das Rühren wurde weitere 4 Stunden lang fortgesetzt. Die entstehende Mischung wurde filtriert, das Filtrat bei vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Toluol azeotropisiert, was einen fahlbraunen Gummi lieferte (41,9 g). Dieses rohe Produkt wurde unter Rühren mit Wasser (100 ml) 2 Stunden lang granuliert und das entstehende Material durch Filtration gesammelt, mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, was die Titelverbindung lieferte, Schmelzpunkt 110 bis 111°C.

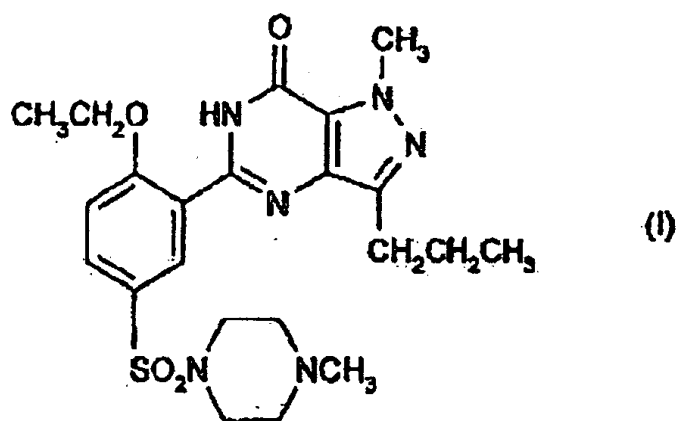
[0061] δ (CDCl₃): 1,48 (3H, t), 2,27 (3H, s), 2,47 (4H, t), 3,03 (4H, t), 3,90 (3H, s), 4,18 (2H, q), 7,04 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,15 (1H, d).

[0062] Es wurde gezeigt, dass die oben erhaltene Verbindung identisch war mit der, die mit der üblichen Methylesterung der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 2 erzeugt wurde.

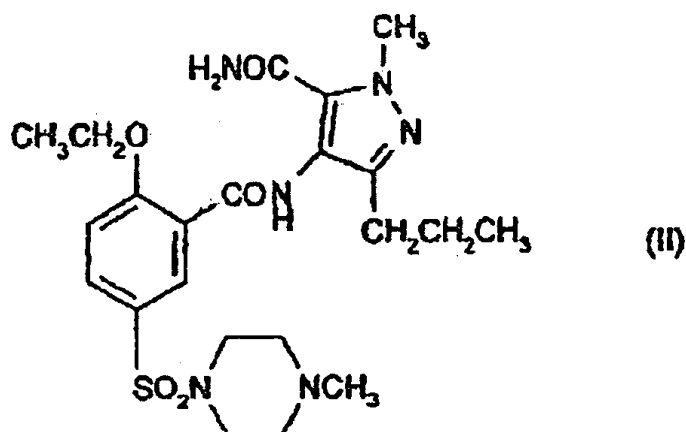
[0063] Weiterhin lieferte die übliche basische Hydrolyse der oben erhaltenen Verbindung ein Produkt, das identisch war mit dem von Herstellungsbeispiel 2.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



das die Cyclisierung einer Verbindung der Formel (II)



umfasst, wobei die Cyclisierung unter neutralen oder sauren Bedingungen durchgeführt wird, indem eine Verbindung der Formel (II), gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels und/oder gegebenenfalls in Gegenwart eines dehydratisierenden Mittels und/oder eines mechanischen Wasserentfernungssystems erhitzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus 1,2-Dichlorbenzol, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, N-Methylpyrrolidin-2-on, Pyrrolidin-2-on und Mischungen davon, und das dehydratisierende Mittel ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus wasserfreiem Kaliumcarbonat, wasserfreiem Natriumcarbonat, wasserfreiem Magnesiumsulfat, wasserfreiem Natriumsulfat, Phosphor-pentoxid und Molekularsieben.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Lösungsmittel 1,2-Dichlorbenzol, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidin-2-on ist; das dehydratisierende Mittel Molekularsiebe sind und die Reaktion bei 180 bis 220°C 0,5 bis 72 Stunden lang durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Cyclisierung in Gegenwart einer erotischen Säure oder von Lewis-Säure durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die erotische Säure ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus einer anorganischen Säure, einer Organosulfonsäure, einer Organophosphonsäure und einer Organocarbon-säure; die Lewis-Säure ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Bortrifluorid, Bortrichlorid, Bortribromid, Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Siliciumtetrachlorid, Siliciumtetrabromid, Zinn(IV)chlorid, Zinn(IV)bromid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid, Titantetrafluorid, Titantetrachlorid, Titantetrabromid, Eisen(III)chlorid, Zinkfluorid, Zinkchlorid, Zinkbromid, Zinkiodid, Quecksilberchlorid, Quecksilberbromid und Quecksilberiodid; und das Lösungsmittel ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus einem C₅-C₁₂-Alkan, C₅-C₈-Cycloalkan, einer C₁-C₁₂-Alkansäure, einem C₁-C₄-Alkanol, einem C₃-C₉-Alkanon, einem C₅-C₁₂-Alkylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diglyme, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Nitrobenzol, Dichlormethan, Dibrommethan, 1,2-Dichlorethan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on und Pyrrolidin-2-on und Mischungen davon.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die protische Säure konz. Schwefelsäure, Phosphorsäure oder p-Toluolsulfonsäure ist; die Lewis-Säure Bortrifluorid, Aluminiumchlorid, Siliciumtetrachlorid, Zinn(IV)chlorid, Titan-tetrachlorid, Eisen(III)chlorid oder Zinkchlorid ist; das Lösungsmittel Eisessig, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder Chlorbenzol ist und die Reaktion bei 65 bis 210°C 6 bis 300 Stunden lang durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen