

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 62554 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

6(51) A 61 K 31/505
A 61 K 31/635
A 61 K 31/495
C 07 D 231/10
C 07 D 295/22
C 07 D 239/91
C 07 D 487/04

(21) Регистров № 101569

(22) Заявено на 05.06.97

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9612514 (32) 14.06.96 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 30.01.98

(45) Отпечатано на 29.02.2000

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 29.02.2000

(56) Информационни източници:
EP 0463756
WO94/28902

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):

PFIZER RESEARCH AND
DEVELOPMENT COMPANY, N.V./S.A.
DUBLIN (IE)

(72) Изобретател(и):

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

(74) Представител по индустриална
собственост:

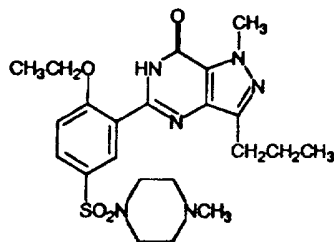
Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

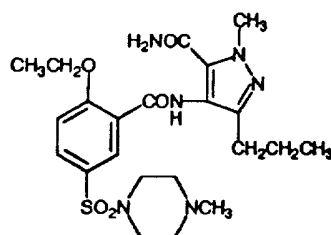
(87) № и дата на PCT публикация:

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СИЛДЕНАФИЛ

(57) Методът включва получаване на съединение с формула



чрез циклизация на съединение с формула

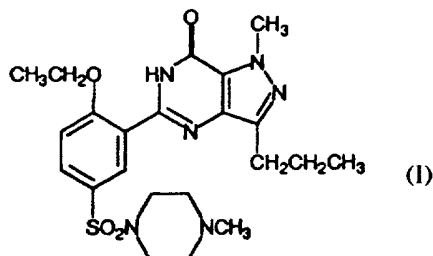


16 претенции

BG 62554 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СИЛДЕНАФИЛ**Област на техниката**

Изобретението се отнася до метод за получаване на съединение с формула



известно като 5-[2-етокси-5-(4-метилпиперазин-1-илсулфонил)фенил]-1-метил-3-нормпропил-1,6-дихидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиридин-7-он или силденафил, както и до междинни съединения, използвани при метода.

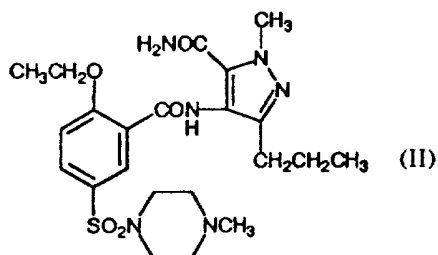
Предшествващо състояние на техниката

Установено е, че силденафилът, който за пръв път е описан в EP-A-0463756, е особено полезен за лечение, между другото, на мъжка ерекционна дисфункция (WO-A-94/28902).

Техническа същност на изобретението

Изобретението по-специално се отнася до метод за получаване на силденафил, който е по-ефикасен от описания в EP-A-0463756 и който по изненадващ начин осигурява силденафил с качество на клиничен стандарт, като с това се избягва необходимостта от последователни етапи на пречистване. В този контекст, силденафил с качество на клиничен стандарт означава продукт с достатъчна чистота за прилагане върху хора.

Ключовият етап в горния процес включва затваряне на пръстена на непосредствения предшественик на силденафила, т.е. на бисамида с формула



Така изобретението осигурява метод за получаване на съединение с формула I, който се състои в циклизация на съединение с формула II.

5 В предпочитано изпълнение циклизацията се извършва в присъствие на основа, за предпочитане в среда на разтворител, по избор в присъствие на водороден пероксид или на пероксидна сол, и след това, когато е необходимо, неутрализиране на реакционната смес.

10 Подходящата основа може да бъде избрана от групата, състояща се от метална сол на C₁-C₁₂-алканол, C₃-C₁₂-циклоалканол, (C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алканол, амоняк, C₁-C₁₂-алкиламин, ди(C₁-C₁₂-алкил)амин, C₃-C₈-циклоалкиламин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)-N-(C₁-C₁₂-алкил)амин, ди(C₃-C₈-циклоалкил)амин, (C₃-C₈-циклоалкил)-C₁-C₆-алкиламин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)-C₁-C₆-алкил-N-(C₁-C₁₂-алкил)амин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)-C₁-C₆-алкил-N-(C₃-C₈-циклоалкил)амин, ди[(C₃-C₈-циклоалкил)-C₁-C₆-алкил]амин и хетероцикленни амини, избрани от групата, състояща се от имидазол, триазол, пиридин, пиперидин, хептаметиленимин, морфолин, тиоморфолин и 1-(C₁-C₄-алкил)пиперазин, метален хидрид, флуорид, хидроксид, оксид, карбонат и гидрогенкарбонат, където металът е избран от групата, състояща се от литий, натрий, калий, рубидий, цезий, берилий, магнезий, калций, стронций, барий, алуминий, индий, талий, титан, цирконий, кобалт, мед, сребро, цинк, кадмий, живак и церий, и C₇-C₁₂-бицикличен амидин.

35 За придпочитане основата се избира от групата, състояща се от соли на алкални или алкалоземни метали с C₁-C₁₂-алканол, C₃-C₁₂-циклоалканол и (C₃-C₈-циклоалкил)-C₁-C₆-алканол, алкалнометална сол на амоняк, N-(вторичен или третичен C₃-C₆-алкил)-N-(първичен, вторичен или третичен C₃-C₆-алкил)амин, C₃-C₈-циклоалкиламин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)-N-(първичен, вторичен или третичен C₃-C₆-алкил)амин, ди(C₃-C₈-циклоалкил)амин и 1-метилпиперазин и алкалнометален или алкалоземнометален хидрид, хидроксид, оксид, карбонат и гидрогенкарбонат, 1,5-дiazобикало[4,3,0]нон-5-ен и 1,8-diazобикало[5,4,0]ундец-7-ен.

50 Подходящ разтворител може да бъде избран от групата, състояща се от C₁-C₁₂-алканол, C₃-C₁₂-циклоалканол, (C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алканол, C₃-C₉-алканол, C₄-C₁₀-цик-

лоалканон, C_3 - C_{12} -алкилов етер, 1,2-диметоксиетан, 1,2-диетоксиетан, диглим, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, бензен, толуен, ксилен, хлорбензен, дихлорбензен, ацетонитрил, диметилсулфоксид, сулфолан, диметилформаид, диметилацетаид, N-метилпиролидин-2-он, пиридин-2-он, пиридин и вода и смеси от тях.

За предпочитане разтворителят се избира от групата, състояща се от етанол, 2-пропанол, вторичен или третичен C_4 - C_{12} -алканол, C_3 - C_{12} -циклоалканол, третичен C_4 - C_{12} -циклоалканол, вторичен или третичен (C_3 - C_7 -циклоалкил)- C_2 - C_6 -алканол, C_3 - C_9 -алканон, 1,2-диметоксиетан, 1,2-диетоксиетан, диглим, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, толуен, ксилен, хлорбензен, 1,2-дихлорбензен, ацетонитрил, диметилсулфоксид, сулфолан, диметилформаид, N-метилпиролидин-2-он, пиридин и вода и смеси от тях.

Други особености на метода са, че количеството на използваната основа е от 1,0 до 5,0 молекулни еквивалента и че реакцията се извършва при температура от 50 до 170°C, в продължение на 3 до 170 h.

Предпочита се метод, съгласно който основата се избира от групата, състояща се от литиева, натриева и калиева соли на C_1 - C_{12} -алканол, C_4 - C_{12} -циклоалканол, амоняк, циклохексилламин и 1-метилпиперазин, хидридите соли на лития, натрия и калия, цезиев карбонат и бариев оксид, разтворителят се избира от групата, състояща се от етанол, третичен C_4 - C_{10} -алкохол, третичен C_6 - C_8 -циклоалканол, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан и ацетонитрил, реакцията се извършва при 60 до 105°C и количеството на използваната основа е от 1,1 до 2,0 молекулни еквивалента.

Повече се предпочита метод, при който

основата се избира от групата, състояща се от C_1 - C_{12} -алкоксидна или хидридни соли на литий, натрий и калий, содаид, натриев циклохексиллаид и цезиев карбонат, разтворителят се избира от групата, състояща се от етанол, трет-бутанол, трет-амилалкохол, 1-метилциклохексанол, тетраhydroфуран и 1,4-диоксан и реакцията се провежда в продължение на 3 до 60 h.

Особено предпочитан метод е този, при който основата се избира от групата, състояща се от натриев етоксид, натриев трет-бутоксид, калиев трет-бутоксид и натриев хидрид, и разтворителят се избира от групата, състояща се от етанол, трет-бутанол, третиамилалкохол и тетраhydroфуран.

При горните определения, ако не е посочено друго, алкиловата верига или циклоалкиловият пръстен могат да бъдат разклонени или неразклонени.

Съединението с формула I може да се изолира и пречисти по известните методи. Например, когато съединението с формула I се получава във формата на сол, в даден случай предварително разредената реакционна смес се неутрализира и след това продуктът се събира чрез филтриране/екстрахиране и в даден случай кристализиране.

Алтернативно, съединението от формула I може да се изолира по конвенционален начин и/или да се пречисти чрез стандартни хроматографски процедури.

Съединението с формула II, необходимо за получаването на съединението с формула I, може да се получи по начина, описан в следващата реакционна схема, като се използват известни реакции

СХЕМА

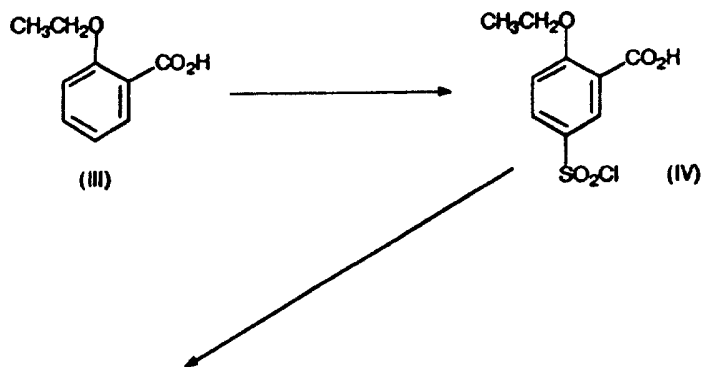
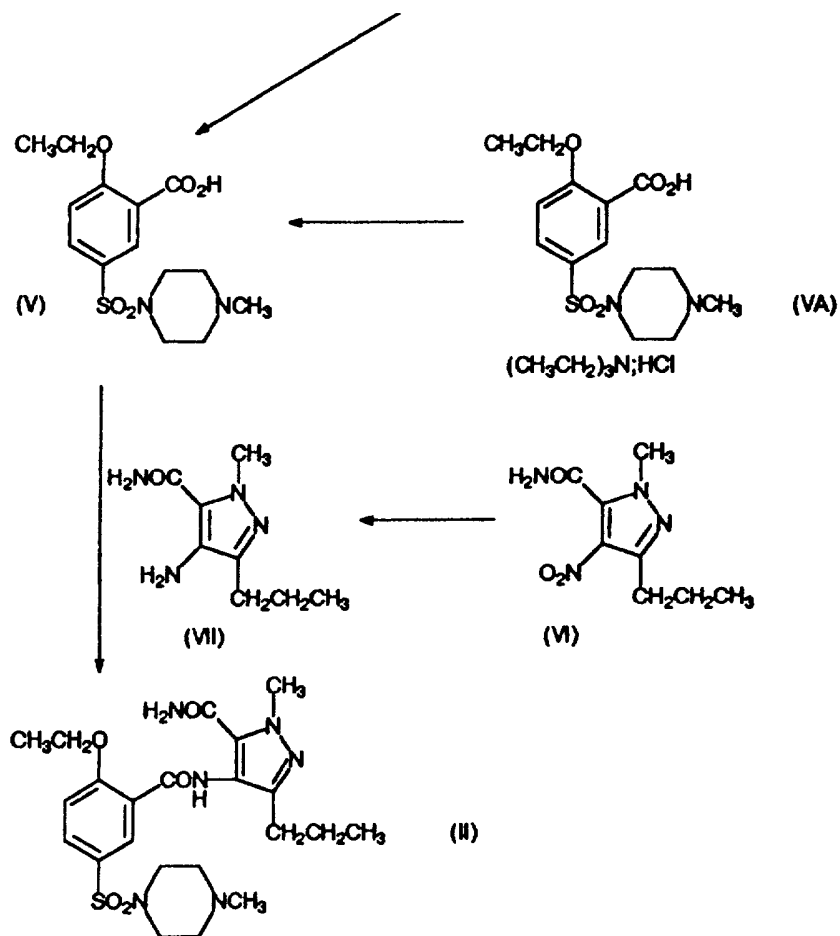


СХЕМА (продължение)



Така съединението с формула IV може да се получи чрез хлорсулфониране на 2-етоксисбензоена киселина, т.е. съединението с формула III. Обикновено съединението с формула III се прибавя към охладена с лед смес от около 1 молекулвалент тионилхлорид и около 4 молекулвалента хлорсулфоновна киселина, като реакционната температура се поддържа под 25°C и след това реакцията продължава при стайна температура до завършване.

Превръщането на съединение с формула IV в съединение с формула V се постига чрез N-сулфониране на 1-метилпиперазин и може да се проведе в едноетапен или двуетапен процес. При едноетапна процедура, около 2 - 3 молекулвалента от 1-метилпиперазин се прибавят към водна суспензия от съединение с формула IV при около 10°C, като реакционната температура се поддържа под 20°C, след това

температурата на получената реакционна смес се задържа на около 10°C. Алтернативно, количеството на 1-метилпиперазина може да се намали до около 1,1 молекулвалента чрез използване на около 1 молекулвалент натриев хидроксид като допълнителна основа. При двуетапна процедура разтвор от съединение с формула IV в подходящ разтворител, например ацетон, се прибавя към смес от около 10 %-ен излишък от 1-метилпиперазин и около 10 %-ен излишък на подходящ киселинен акцептор, например третична основа като триетиламин, като температурата на реакцията се поддържа под 20°C. Когато като допълнителна основа се използва триетиламин, се изолира междинна хидрохлорид-триетиламинова двойна сол на съединение с формула V, означена като съединение с формула Va. Тази сол може да се превърне в съединение с формула V чрез обра-

ботване с вода.

Удобен алтернативен начин за получаване на съединение с формула V е да се използва C_1-C_4 -алкил-2-етоксибензоат (получен чрез обикновено естерифициране на съединение с формула III) като субстрат за хлоросулфонил-лиране, третиране на получения сулфонил-хлорид с 1-метилпиперазин, както е описано по-горе, с последваща хидролиза на естерната група по известен начин. Други възможности за получаване на съединение с формула V от салицилова киселина и нейни производни са очевидни за специалистите от областта.

Свързването на съединение с формула V със съединение с формула VII може да се постигне чрез която и да е от реакциите за образуване на amidна връзка, добре известни на специалистите от областта. Например карбоксилната група на киселината първо се активира, като се използва около 5 %-ен излишък на реактив като N,N-карбонилдиимидазол в подходящ разтворител, например етилацетат, при температура от около стайната до около 80°C, след което междинният имидазол ид взаимодейства със съединение с формула VII при от около 20 до около 60°C.

Аминопиразолът с формула VII се получава чрез обикновена редукция на съответния нитропиразол с формула VI, например като се използва хидрогениране в присъствие на катализатор паладий в подходящ разтворител като етилацетат. Полученият разтвор на съединение с формула VII може да се използва директно след филтриране и реакцията на свързване със съединение с формула V.

Реакцията на циклизиране на съединение с формула II за получаване на съединение с формула I се осъществява с добив до 95 %. По такъв начин общият добив на съединението с формула I, на база производното на бензоената киселина с формула III като изходен продукт, в зависимост от това дали е използвана едноетапна или двуетапна процедура на сулфонилране, може да бъде по-висок от 51,7 % или 47,8 % респективно. Това е много благоприятно в сравнение с метода, описан в EP-A-0463756, при който общият добив на съединение с формула I, получено от 2-етоксибензоилхлорид (и по такъв начин от съединение с формула III също, като се има предвид, че производното на киселинния хлорид може да се получи количествено от него) е 27,6 %. При

алтернативно сравнение общият добив на съединение с формула I спрямо нитропиразола с формула VI може да бъде 85,2 % съгласно метода от изобретението, докато при процеса, описан в EP-A-0463756, общият добив на съединение с формула I от съединение с формула VI е 23,1 %.

Ясно е, че алтернативният метод за получаване на съединения с формула I, описан по-горе, е значително по-ефикасен и изгоден, отколкото известните описани методи. Междинните съединения с формули II, V и Va също са обект на изобретението.

Алтернативно, циклизацията на съединението с формула II може да се проведе в неутрална или кисела среда.

При неутрална среда съединението с формула II се нагрива, в даден случай в присъствие на разтворител и/или в даден случай в присъствие на дехидратиращо средство и/или система за механично отстраняване на водата, например апарат на Dean-Stark.

Подходящ разтворител може да бъде избран от групата, състояща се от 1,2-дихлорбензен, диметилсулфоксид, сулфолан, N-метилпирилодин-2-он и пирилодин-2-он и смеси от тях.

За предпочитане разтворителят е 1,2-дихлорбензен, сулфолан или N-метилпирилодин-2-он.

Подходящо обезводняващо средство може да бъде избрано от групата, състояща се от безводен калиев карбонат, безводен натриев карбонат, безводен магнезиев сулфат, безводен натриев сулфат, фосфорен пентоксид и молекулни сита, като последните са за предпочитане.

Предпочита се също реакцията да се провежда при температура от 180 до 220°C, в продължение на 0,5 до 72 h.

Циклизацията в кисела среда се извършва при взаимодействие на съединение с формула II с протна киселина или Люисова киселина, в даден случай в присъствие на разтворител.

Подходяща протна киселина може да бъде избрана от групата, състояща се от неорганична киселина, органосулфонова киселина, органофосфонова киселина и органокарбоксилна киселина.

За предпочитане протната киселина е концентрирана сярна киселина, фосфорна киселина или p-толуенсулфонова киселина.

Подходяща Люисова киселина може да бъде избрана от групата, състояща се от борен трифлуорид, борен трихлорид, борен трибромид, алуминиев хлорид, алуминиев бромид, силиконов тетрафлуорид, силиконов тетрабромид, калаен хлорид, калаен бромид, фосфорен петохлорид, фосфорен петобромид, титанов тетрафлуорид, титанов тетрахлорид, титанов тетрабромид, железен хлорид, цинков флуорид, цинков хлорид, цинков бромид, цинков йодид, живачен хлорид, живачен бромид и живачен йодид.

За предпочитане Люисовата киселина е борен трифлуорид, алуминиев хлорид, силиконов тетрафлуорид, калаен хлорид, титанов тетрафлуорид, железен хлорид или цинков хлорид.

Подходящ разтворител може да бъде избран от групата, състояща се от C_3 - C_{12} -алкан, C_3 - C_8 -циклоалкан, C_1 - C_{12} -алканова киселина, C_1 - C_4 -алканол, C_3 - C_9 -алканон, C_3 - C_{12} -алкилов етер, 1,2-диметоксиетан, 1,2-диетоксиетан, диглим, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, бензен, толуен, ксилен, хлорбензен, дихлорбензен, нитробензен, дихлорметан, дибромометан, 1,2-дихлоретан, ацетонитрил, диметилсулфоксид, сулфолан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпириролидин-2-он и пириролидин-2-он и смеси от тях.

За предпочитане разтворителят е ледена оцетна киселина, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан или хлорбензен.

Предпочита се също реакцията да се провежда при температура от 65 до 210°C за 6 до 300 h.

Примери за изпълнение на изобретението
Синтезът на съединението с формула I и междинните съединения са описани в следващите примери и съответно получавания. В случаите, когато съединението с формула I не е изолирано и (ако е необходимо) пречистено, добивите се определят и реакционните смеси се анализират чрез количествена тънкослойна хроматография (TLC), като се използват плаки на Merck със силикагел 60 и система разтворители толуен:денатуриран спирт:0880 водноамонячна смес и/или чрез високоефективна течна хроматография (HPLC), като се използва апаратура на Gilson с 15 cm колона с обърната фаза C18 и подвижна фаза смес от триетиламин:буфер фосфорна киселина във воден разтвор на смес от ацетонитрил:метанол.

1H ядрено магнитните резонансни (NMR) спектри се регистрират на спектрометър Varian

Unity 300 и във всички случаи се съгласуват с предвидената структура.

Характеристичните химически отмествания (δ) са дадени в части на милион от областта на тетраметилсилана, като се използват общоприетите абривиатури за означаване на отделните пикове, напр. s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, h = хекстет, m = мултиплет, br = широк.

Стайна температура означава 20 - 25°C.

Съединение: 5-[2-етокси-5-(4-метилпиперазин-1-илсулфонил)-1-метил-3-норм-пропил-1,6-дихидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он

Пример 1. Към разбърквана суспензия на съединението от заглавието на получаване 4 (12,32 g, 0,025 mol) в третичен бутанол (61 ml) се прибавя калиев трет-бутоксид (3,37 g, 0,030 mol) и получената смес се нагрява на обратен хладник в продължение на 8 h, след това се оставя да се охлади до стайна температура. Прибавя се вода (62,5 ml) и след това полученият разтвор се филтрира в чиста колба без петна и се третира на капки с разтвор на концентрирана солна киселина (2,3 ml) във вода (62,5 ml), несъдържащ мазни петънца. Утаеният продукт се гранулира при pH = 7 и 10°C в продължение на 1 h, събира се чрез филтриране, промива се с вода и се суши под вакуум, като се получава съединението съгласно заглавието (10,70 g, 90,2 %) т.т. 189 - 190°C. Установено: C 55,55, H 6,34, N 17,69. Изчислено за $C_{22}H_{30}N_6O_4S$: C 55,68, H 6,37, N 17,71 %. δ (CD_3SOCD_3): 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), 12,6 (1H, br s).

Анализът на продукта чрез HPLC и количествена TLC показва, че директно при взаимодействието е получен продукт с клинични качества.

Добивът на продукт с клинично качество може да се увеличи до 95 % чрез провеждане на циклизацията в по-концентрирана среда.

Примери 2 - 5. Продукт с клинични качества се получава чрез използване на различни разтворители, както е резюмирано в таблица 1, като се прилагат операции, подобни на описаните в пример 1. Както при пример 1, реакцията се извършва при температура на кипене на обратен хладник, с изключение на

случаите с примери 2 и 5, където се използват температури 100°C.

Таблица 1.

Пример	Разтворител	Реакционно време (час)	% Добив
2	трет-амилов алкохол	5	78
3	етанол	9,5	83
4	тетраhydroфуран	32	81
5	1-метилциклохексанол	4	65

Примери 6 - 9. Продукт с клинични качества се получава чрез използване на различни разтворители и основи, както е посочено в таблица 2, като се прилагат операции, подобни

на описаните в пример 1. Реакциите се извършват при температури на кипене на обратен хладник, с изключение на случая в пример 9, където се използва температура 100°C.

Таблица 2.

Пр.	Основа	Разтворител	Реакционно време (час)	% Добив
6	натриев етоксид	трет-бутанол	10	86
7	натриев етоксид	етанол	7	82,5
8	натриев хидрид	тетраhydroфуран	48	84
9	цезиев карбонат	трет-амилов алкохол	17	71

Пример 10. Продукт с клинични качества (88 %) се получава чрез промяна на катийона, като се използва процесът, описан в пример 1, но като основа се използва натриев трет-бутоксид и реакцията се провежда в продължение на 24 h.

Пример 11. Продукт с клинични качества (71 %) се получава чрез промяна на молното съотношение на основата по процедура, подобна на описаната в пример 1, като се използва калиев трет-бутоксид (5,0 молеквивалента) и реакцията се провежда при температура на кипене на обратен хладник в продължение на 18 h.

Пример 12. При по-нататъшно вариране на реакционните условия от пример 1, като се използва 1,6 молеквивалента натриев трет-бутоксид (4,49 g, 0,040 mol) при 60°C в продължение на 55 h, се получава съединението

съгласно заглавието (87 %), с чистота > 99 %, според HPLC- и TLC-анализи.

Пример 13. Получава се съединението съгласно заглавието (87 %) с чистота > 99 % съгласно HPLC- и TLC-анализите, по процедура, подобна на описаната в пример 1, като за разтворител се използва 1,4-диоксан и реакцията се провежда при 100°C в продължение на 4 h.

Пример 14. Получава се съединението от заглавието (85 %) с чистота > 99 % съгласно HPLC- и TLC-анализи, по процедура, подобна на описаната в пример 1, като за разтворител се използва 1,2-диметоксиетан и реакцията се провежда в продължение на 30 h.

Пример 15. Получава се съединението от заглавието (83 %) с чистота > 99 % съгласно HPLC- и TLC-анализите, по процедура, подобна на описаната в пример 1, като за разтво-

рител се използва 3,7-диметилотан-3-ол и реакцията се провежда при 100°C в продължение на 16 h.

Пример 16. Получава се съединението от заглавието (74 %) с чистота > 99 % съгласно HPLC- и TLC-анализи, по процедура, подобна на описаната в пример 1, като за основа се използва натриев норм-декоксид, за разтворител се използва 1,4-диоксан и реакцията се провежда при 100°C в продължение на 20 h.

Пример 17. Получава се съединението от заглавието (85 %) с чистота > 99 % според HPLC- и TLC-анализи, по процедура, подобна на тази, описана в пример 1, като за основа се използва содамид, за разтворител се използва 1,4-диоксан и реакцията се провежда при 100°C в продължение на 18 h.

Пример 18. Получава се съединението от заглавието (91 %) с чистота > 99 % според HPLC- и TLC-анализи, по процедура, подобна на описаната в пример 1, като за основа се използва натриев циклохексиламид, за разтворител се използва 1,4-диоксан и реакцията се провежда при 100°C в продължение на 6,5 h.

Пример 19. Получава се съединението от заглавието (84 %) с чистота > 99 % според HPLC- и TLC-анализи, по процедура, подобна на описаната в пример 1, като за основа се използва натриев 4-метилпиперазид, като разтворител се използва 1,4-диоксан и реакцията се провежда при 100°C в продължение на 8 h.

Примери 20 - 21. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на натриев метоксид и метанол в продължение на 32 h се получава четирикомпонентна смес, от която съединението съгласно заглавието се изолира с хроматографски добив 34,5 %, докато при използване на калиев трет-бутоксид в метанол в продължение на 40 h се получава смес от продукти, която при TLC-анализ и NMR-спектроскопия доказва съединението съгласно заглавието с добив 69 %.

Пример 22. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, използването на калиев трет-бутоксид в безводен диметилсулфоксид при 100°C в продължение на 50 h води до получаване на суров продукт (88 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализи съдържа съединението съгласно заглавието с добив 24 %.

Пример 23. При реакционни условия, по-

добни на тези, описани в пример 1, при използване на магнезиев етоксид в пиридин, при температура на кипене под обратен хладник, в продължение на 96 h се получава продукт (79 % тегл. добив), който съгласно TLC-анализ и HPLC-анализ съдържа съединението съгласно заглавието с добив 16 %.

Пример 24. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на бариев етоксид (като 10 %-ен тегло/обем разтвор в етанол) в трет-амилов алкохол при 100°C в продължение на 20 h се получава суров продукт (76,5 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализи съдържа съединението съгласно заглавието с добив 75,5 %.

Пример 25. При реакционни условия, подобни на описаните в пример 1, при използване на титанов етоксид в пиридин при 100°C в продължение на 90 h, се получава суров продукт (82 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с добив 32 %.

Пример 26. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на меден етоксид в пиридин, при 100°C в продължение на 98 h се получава суров продукт (89,5 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с добив 18,5 %.

Пример 27. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на алуминиев три-трет-бутоксид в пиридин, при 100°C в продължение на 72 h се получава суров продукт, който съгласно TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с максимален (дължащо се на онечиствания от алуминиева сол) добив 66 %.

Пример 28. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на общо количество 3,6 молеквивалента (по 1,2 молеквивалента прибавяни на три етапа) литиев диизопропиламид (под формата на 1,5 M разтвор в моно(тетрахидрофуран) комплекс в циклохексан) в безводен 1,4-диоксан, първоначално при 0°C в продължение на 15 min, след това при стайна температура в продължение на 1 h и след това при 100°C за общо 140 h се получава суров продукт (60,5 % тегл. добив), който съгласно

TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с добив 55,5 %.

Пример 29. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на 2,0 молеквивалента от 1,8-дiazобичкло[5,4,0]ундец-7-ен в пиридин, при 100°C в продължение на 44 h се получава суров продукт (66,5 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с добив 3,3 %.

Пример 30. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на калиев флуорид в трет-амилов алкохол, при 100°C в продължение на 44 h се получава суров продукт (85 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с добив 3,5 %.

Пример 31. Към разбърквана суспензия от съединението от заглавието на получаване 4 (9,85 g, 0,02 mol) в етанол (30 ml) се прибавят 85 % гранулиран калиев хидроксид (3,96 g, 0,06 mol) и след това се прибавя вода (30 ml), при което се получава бистър разтвор. Реакционната смес се нагрява на обратен хладник в продължение на 5 h и след това основният обем от етанола се отстранява чрез изпаряване под намалено налягане. Получената смес се разрежда с вода (60 ml), рН на разтвора се довежда до 7, като се използва разрежена сярна киселина и утаеният продукт се оставя да гранулира в продължение на 30 min. Твърдият остатък се събира чрез филтриране, промива се с вода и се суши под вакуум, като се получава продукт (7,96 g), за 96,4 % от който се доказва чрез HPLC-анализ, че е съединението съгласно заглавието.

Примери 32 - 34. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на бариев оксид в ацетонитрил, при температура на кипене на обратен хладник в продължение на 52 h се получава съединението съгласно заглавието (89 %) с чистота > 99 % според HPLC- и TLC-анализите.

След повторно изпълнение, като се използва диметилформамид за разтворител, при 100°C в продължение на 31 h, се получава суров продукт (75,5 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализи съдържа съединението съгласно заглавието с добив 54 %.

Ако се използва пиридин за разтворител, при 100°C в продължение на 16 h се получава

суров продукт, който съгласно TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с максимален (дължащо се на онечиствания с бариевата сол) добив 90 %.

Пример 35. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на цезиев карбонат в 4-метилпентан-2-он (метилизобутилкетон), при 100°C в продължение на 96 h се получава суров продукт (добив 18,5 % тегл.) който според TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с добив 13 %.

Пример 36. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 1, при използване на калиев хидрогенкарбонат в терц-амилов алкохол, при 100°C за 115 h, се получава суров продукт (добив 82,5 % тегл.), който при TLC- и HPLC-анализите съдържа съединението съгласно заглавието с добив 20 %.

Пример 37. Съединението съгласно заглавието на получаване 4 (12,32 g, 0,025 mol) се нагрява при 215 - 220°C в продължение на 40 min и получената стопилка се оставя да се охлади до стайна температура. Смолият суров продукт се разтваря в дихлорметан (25 ml) и след това се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използват като елуент смеси с нарастваща полярност от дихлорметан в метанол. След изпаряване под вакуум на фракциите, съдържащи единичен компонент, се получава чисто (при ¹HNMR анализ) съединение съгласно заглавието (1,76 g, 14,8 %), като от следващите фракции се получава друго количество от съединението съгласно заглавието (0,87 g, 7,3 %) с по-малка чистота. При следващо хроматографско пречистване на последното се получава допълнително количество (0,48 g) чисто съединение съгласно заглавието, като общият добив е 2,24 g, 18,8 %.

Примери 38 - 40. Разбърквана смес от съединението съгласно заглавието на получаване 4 (12,32 g, 0,025 mol) и 1,2 дихлоробензен (61 ml) се нагрява на обратен хладник в продължение на 72 h. Получената тъмнокафява реакционна смес се оставя да се охлади, разрежда се с дихлорметан (60 ml) и се филтрира. След изпаряване на филтратата при понижено налягане се получава тъмнокафяво масло, съдържащо разтворител (17,51 g), 28,2 %, несъдържащ разтворител продукт, който съгласно TLC- и HPLC-анализи е съединението съгласно заглавието.

Ако се използва сулфолан като разтворител, при около 205°C в продължение на 5 h се получава суров продукт (14 % тегл. добив), който съгласно TLC- и HPLC-анализи съдържа съединението съгласно заглавието с добив 12 %.

Ако се използва като разтворител N-метилпиролидин-2-он, при 205 - 210°C в продължение на 3 h се получава суров продукт (добив 21,5 % тегл.), който съгласно TLC- и HPLC-анализи съдържа съединението съгласно заглавието с добив 6,5 %.

Пример 41. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 38, с тази разлика, че реакцията се провежда в продължение на 24 h, в присъствието на молекулно сито 4Å, се получава съдържащ разтворител продукт, 6,0 % от който, доказано с HPLC-анализ, след изключване на разтворителя представлява съединението съгласно заглавието.

Пример 42. Към разбърквана суспензия от съединението съгласно заглавието на получаване 4 (12,32 g, 0,025 mol) в хлоробензен (61 ml) се прибавя концентрирана сярна киселина (1,0 ml, 1,84 g, 18,75 mmol) и след това получената смес се нагрива, докато разтворителят започне да дестилира. Когато дестилатът се избистри (след събиране на около 20 ml), реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и се добавя допълнително количество (20 ml) хлоробензен, преди да започне нагриване на обратен хладник в продължение на 20 h. Охладената реакционна смес се третира най-напред с дихлорметан (100 ml), като се образува разтвор, и след това с вода (100 ml). Стойността на рН на получената смес се довежда до 7, като се използват 5M воден разтвор на натриев хидроксид, след това органичната фаза се отделя, обединява се с дихлорметановия екстракт (50 ml) от водната фаза и се изпарява при понижено налягане, като се получава твърдо вещество (9,51 g), 5,5 % от което, както се доказва с HPLC-анализ, представлява съединението съгласно заглавието.

Пример 43. Към разбъркван разтвор на съединението съгласно заглавието на получаване 4 (6,16 g, 12,5 mmol) в ледена оцетна киселина (31 ml) се прибавя концентрирана сярна киселина (1,0 ml, 1,84 g, 18,75 mmol) и получената смес се нагрива при 100°C в продължение на 115 h. Отстранява се разтворителят чрез изпаряване при понижено налягане,

остатъкът се подлага на ацеотропна дестилация с толуен (2 x 50 ml) и полученият маслообразен продукт (10,5 g) се разклаща активно с вода (60 ml), при което се получава кристално твърдо вещество, което се събира, промива се с вода (10 ml) и се суши. Добивът (2,03 g) се обединява с втори добив (3,48 g), получен чрез неутрализиране на филтратата с 20 % воден разтвор на натриев хидроксид, последвано от събиране, промиване и сушене, както е показано по-горе, като се получава суров продукт (5,51 g), който съгласно TLC- и HPLC-анализ съдържа съединението съгласно заглавието с добив 38 %.

Пример 44. Разбърквана смес от съединението съгласно заглавието на получаване 4 (6,16 g, 12,5 mmol) и ледена оцетна киселина (31 ml) се нагрива при 100°C в продължение на 7 h и полученият разтвор се оставя да се охлади. TLC-анализ на реакционната смес показва, че в този етап не се получава съединението съгласно заглавието.

Прибавя се 85 % воден разтвор на фосфорна киселина (0,5 ml) и получената смес се нагрива при 100°C с прекъсвания, общо 300 h, след това се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се подлага на ацеотропна дестилация с толуен и се разтваря във вода (50 ml), след това рН на разбърквания воден разтвор се довежда до 7 с 20 % воден разтвор на натриев хидроксид. Разбъркването продължава още 2 h, след това утайката се събира, промива се с вода (20 ml) и се суши под вакуум при 50°C, като се получава суров продукт (5,21 g), който съгласно TLC- и HPLC-анализ съдържа съединението съгласно заглавието с добив 9,1 %.

Пример 45. Разбърквана смес от p-толуенсулфонова киселина монохидрат (5,71 g, 0,030 mol) и хлоробензен (100 ml) се нагрива на обратен хладник, докато всичката вода се отстрани, при използване на апарат на Дин-Старк и след това се оставя да се охлади до стайна температура. Прибавя се съединението съгласно заглавието на получаване 4 (24,64 g, 0,050 mol) и реакционната смес се разбърква на обратен хладник в продължение на 24 h, след това се оставя да се охлади. Към получената смес се прибавя дихлорметан (200 ml) и вода (200 ml), рН се довежда до 7, като се използва 2M воден разтвор на натриев хидроксид и органичната фаза се отделя и обединява с

дихлорметановия екстракт (100 ml) от водната фаза. Обединените органични фази се промиват с вода (100 ml) и се изпаряват при понижено налягане, като се получава белезникаво твърдо вещество (24,86 g), 7,3 % от което съгласно TLC- и HPLC-анализи е съединението съгласно заглавието.

Пример 46. Към разбърквана суспензия от съединението съгласно заглавието на получаване 4 (12,32 g, 0,025 mol) в безводен 1,4-диоксан (61 ml) се прибавя титанов тетрафторид (3,3 ml, 5,69 g, 0,030 mol), при което се отделя газ. Разбъркваната реакционна смес се нагрива при около 70°C в продължение на 7,5 h, оставя се да се охлади до стайна температура и след това се третира с вода (200 ml) и концентрирана солна киселина (50 ml), като се получава бистър разтвор. Разтворът се промива с дихлор-

метан и рН на разтвора се довежда до 12, като се използва 40 % воден разтвор на натриев хидроксид, след това се разбърква 10 min и рН стойността се довежда до 7, като се използва 5M солна киселина. Утайката се отстранява чрез филтриране и се промива с дихлорметан (2 x 200 ml), след това обединените дихлорметанови промивки се използват да се екстрахира водният филтрат и се изпаряват при понижено налягане, като се получава твърдо вещество (11,36 g), 33,7 % от което съгласно TLC- и HPLC-анализ е съединението съгласно заглавието.

Примери 47 - 56. При реакционни условия, подобни на тези, описани в пример 46, варианти на които са обобщени в таблица 3, различните Люисови киселини осигуряват посочените съединения с посочените добиви.

Таблица 3.

Пример	Люисова киселина	Разтворител	Реакционно време (час)	% Добив
47	BF ₃ *	тетраhydroфуран	72	7,0
48	AlCl ₃	1,4-диоксан	30	7,8
49	FeCl ₃	тетраhydroфуран	24	6,3
50	ZnCl ₂	тетраhydroфуран	72	2,8
51	SiCl ₄	1,4-диоксан	44	20,5
52	SnCl ₄	1,4-диоксан	48	30,8

* като диетилетерат

Получаване 1. 5-хлоросулфонил-2-етоксисбензоена киселина.

Към разбърквана и охладена с лед смес от тионилхлорид (11 ml, 0,151 mol) и хлоросулфонова киселина (41,3 ml, 0,621 mol) се прибавя стопена 2-етоксисбензоена киселина (25,0 g, 0,150 mol), като температурата на реакционната смес се поддържа под 25°C. Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 h и след това се излива върху разбърквана смес от лед (270 g) и вода (60 ml), като се получава белезникава утайка. Разбъркването продължава 1 h, след това продуктът се събира чрез филтриране, промива се с вода и се суши под вакуум, като се получава съединението съгласно заглавието (36,08 g). Проба за стандарт, т.т. 115 - 116°C,

се получава чрез кристализация из хексан:толуен. Установено: C₄₁,02, H 3,27. Изчислено за C₉H₉ClO₅S: 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).

Получаване 2. 2-етокси-5-(4-метилпиперазин-1-илсулфонил)-бензоена киселина.

а) едноетапна процедура;

1-метилпиперазин (33,6 ml, 0,303 mol) се прибавя към разбърквана суспензия от съединението съгласно заглавието от получаване 1 (34,4 g, 0,130 mol) във вода (124 ml) при около 10°C, като температурата на реакционната смес се поддържа по-ниска от 20°C. Полученият разтвор се охлажда до около 10°C и след 5 min започва кристализиране на твърдо вещество. След още 2 h твърдото вещество се

събира чрез филтриране, промива се с лед-вода и се суши под вакуум, като се получава суров продукт (36,7 g). Проба (15 g) се пречиства чрез разбъркване в ацетон на обратен хладник в продължение на 1 h. Получената суспензия се оставя да се охлади до стайна температура и след това кристалното твърдо вещество се събира чрез филтриране и се суши под вакуум, като се получава съединението съгласно заглавието (11,7 g), т.т. 198 - 199°C, чийто $^1\text{H NMR}$ спектър е идентичен с този, получен за продукта от процедура (б), описана по-долу.

б) двуетапна процедура;

Разтвор от съединението съгласно заглавието от получаване 1 (50,0 g, 0,189 mol) в ацетон (150 ml) се прибавя на капки към разбърквана смес от 1-метилпиперазин (20,81 g, 0,208 mol) и триетиламин (28,9 ml, 0,207 mol), като температурата на реакционната смес се поддържа под 20°C. При това се образува бяло кристално вещество и разбъркването продължава още 1,5 h. След филтриране, последвано от промиване с ацетон и сушене на продукта под вакуум се получава хидрохлорид-триетиламинова двойна сол на съединението съгласно заглавието (78,97 g), т.т. 166 - 169°C. Установено: C 51,33, H 8,14, N 9,06, Cl 8,02. Изчислено за $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, HCl: C 51,55, H 7,79, N 9,02, Cl 7,61 %. δ (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).

Двойната сол (30,0 g) се разбърква във вода (120 ml), като се получава почти бистър разтвор, в който бързо настъпва кристализация на твърдо вещество. След 2 h твърдото вещество се събира чрез филтриране, промива се с вода и се суши под вакуум, като се получава съединението съгласно заглавието (14,61 g) под формата на бяло твърдо вещество. Стандартна проба, с т.т. 201°C се получава чрез прекристализация с воден етанол. Установено: C 51,09, H 6,16, N 8,43. Изчислено за $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 51,21, H 6,14, N 8,53 %. δ (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).

Получаване 3. 4-амино-1-метил-3-норм-пропилпиразол-5-карбоксамид.

Разбърквана суспензия от 1-метил-4-нитро-3-норм-пропилпиразол-5-карбоксамид (EP-A-0463756, 237,7 g, 1,12 mol) и 5 % пала-

дий върху въглен (47,5 g) в етилацетат (2,02 l) се хидрогенира при 344,7 kPa (50 psi) и 50°C в продължение на 4 h, когато погълщането на водород е пълно. Охладената реакционна смес се филтрира, след това филтърният слой се промива с етилацетат, като обединените филтрат и промивки образуват етилацетатен разтвор на съединението съгласно заглавието (EP-A-0463756), който е с достатъчна чистота да се използва директно в следващия етап от последователни реакции (виж. получаване 4).

Получаване 4. 4-[2-етокси-5-(4-метилпиперазин-1-илсулфонил)-бензимидазол-1-метил-3-норм-пропилпиразол-5-карбоксамид.

$\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазол (210,8 g, 1,30 mol) се промива в разбърквана суспензия от съединението съгласно заглавието от получаване 2 (408,6 g, 1,24 mol) в етилацетат (1,50 L), като се използва етилацетат (1,36 L) и получената смес се нагрява при 55°C в продължение на 0,5 h и след това на обратен хладник за още 2 h, след което се охлажда до стайна температура. Прибавя се етилацетатен разтвор на съединението от заглавието от получаване 3 (2,185 kg от разтвора, съдържащ 204 g, 1,12 mol амин) и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 72 h, като се получава кристално твърдо вещество, което се събира чрез филтриране и се суши под вакуум. Съединението съгласно заглавието (425 g), т.т. 204 - 206°C, получено по този начин, се смесва с допълнително количество (70 g), което се получава чрез концентриране на матерния разтвор. Проба за стандарт, т.т. 206 - 208°C, се получава чрез прекристализация с воден метанол. Установено: C 53,65, H 6,54, N 17,07. Изчислено за $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C 53,64, H 6,55, N 17,06 %. 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, 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).

Получаване 5. Метил 2-етоксibenзоат.

Към разтвор на 2-етоксibenзоена киселина (50 g, 0,301 mol) в метанол (500 ml) се прибавя концентрирана сярна киселина (0,5 ml) и получената смес се нагрява на обратен хладник в продължение на 70 h, след това се изпарява при понижено налягане, като се получава маслообразен продукт, който се разтваря в дихлорметан (300 ml). Този разтвор се про-

мива последователно с вода (150 ml), воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (150 ml) и вода (150 ml), след това се изпарява при понижено налягане, като се получава съединението съгласно заглавието (49,7 g) във вид на маслообразен продукт. 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).

Получаване 6. Метил 5-хлоросулфонил-2-етоксибензоат.

Съединението съгласно заглавието от получаване 5 (36,04 g, 0,20 mol) се прибавя на капки в продължение на 10 min към разбърквана, охладена с лед хлоросулфоновна киселина (59,8 ml, 0,90 mol), като температурата на реакционната смес се поддържа под 22°C. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 h, след това се прибавя тионилхлорид (14,6 ml, 0,20 mol) и полученият разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 6 h, след това се излива в разбърквана смес от лед (530 g) и вода (120 ml). Нераегираната смес се екстрахира с дихлорметан (2 x 200 ml) и обединените екстракти се изпаряват при понижено налягане, като се получава съединение съгласно заглавието (44,87 g) като бяло твърдо вещество. Проба за стандарт, т.т. 99 - 100°C, се получава чрез прекристализация в толуен. δ (CDCl₃): 1,52 (3H, t), 3,93 (3H, s), 4,25 (2H, q), 7,12 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,46 (1H, d).

Получаване 7. Метил 2-етокси-5-(4-метилпиперазин-1-илсулфонил)бензоат.

Разтвор от съединението съгласно заглавието от получаване 6 (27,87 g) в ацетон (140 ml) се прибавя на капки в продължение на 10 min към разбъркван, охладен с лед разтвор на 1-метилпиперазин (11,02 g, 0,11 mol) и триетиламин (15,3 ml, 0,11 mol) в ацетон (140 ml), като температурата на реакционната смес се поддържа под 20°C. При това се образува бяла утайка и разбъркването продължава още 4 h. Получената смес се филтрира, филтратът се изпарява при понижено налягане и остатъкът се подлага на ацеотропна дестилация с толуен, като се получава бледакафява смолиста маса (41,9 g). Този продукт се гранулира чрез разбъркване с вода (100 ml) в продължение на 2 h и полученият продукт се събира чрез филтриране, промива се с вода (2 x 50 ml) и се суши под вакуум при 50°C, като се получава съединението съг-

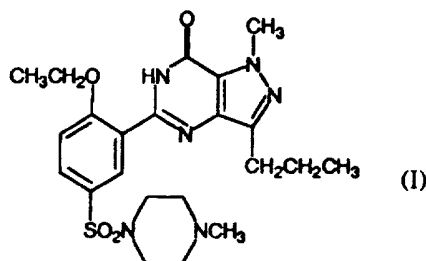
ласно заглавието с т.т. 110 - 111°C. δ (CDCl₃): 1,48 (3H, t), 2,27 (3H, s), 2,47 (4H, t), 3,03 (4H, t), 3,90 (3H, s), 4,18 (2H, q), 7,04 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,15 (1H, d).

Съединението, получено по метода, описан по-горе, е идентично с това, получено чрез обикновена метилова естерификация на съединението съгласно заглавието от получаване 2.

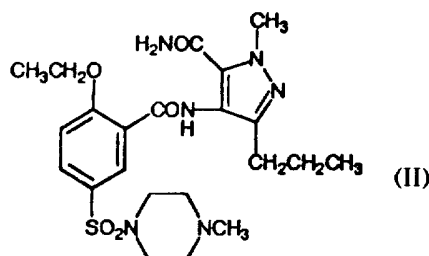
Освен това, при обичайна алкална хидролиза на съединението, получено по-горе, се получава продукт, идентичен с този от получаване 2.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на съединение с формула



характеризиращ се с това, че се циклизира съединение с формула



при което циклизацията се провежда в условията на алкална, неутрална или кисела среда.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че циклизацията се извършва в присъствието на основа, за предпочитане в среда на разтворител, в даден случай в присъствие на водороден пероксид или пероксидна сол, и е последвана, когато е необходимо, от неутрализиране на реакционната смес.

3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че основата е метална сол на C₁-C₁₂-алканол, C₃-C₁₂-циклоалканол, (C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алканол, амоняк, C₁-C₁₂-алкиламин, ди(C₁-C₁₂-алкил)амин, C₃-C₈-

циклоалкиламин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)-N-(C₁-C₁₂-алкил) амин, ди(C₃-C₈-циклоалкил) амин, (C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алкиламин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алкил-N-(C₁-C₁₂-алкил) амин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алкил-N-(C₃-C₈-циклоалкил) амин, ди[(C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алкил] амин и хетероциклен амин, избран от имидазол, триазол, пиролидин, пиперидин, морфолин, хептаметиленимин, тиоморфолин и 1-(C₁-C₄-алкил)пиперазин, метален хидрид, флуорид, хидроксид, оксид, карбонат и хидрогенкарбонат, при който металът е литий, натрий, калий, рубидий, цезий, берилий, магнезий, калций, стронций, барий, алуминий, индий, талий, титан, цирконий, кобалт, мед, сребро, цинк, кадмий, живак и церий, и C₇-C₁₂-бициклен амидин, и разтворителят е C₁-C₁₂-алканол, C₃-C₁₂-циклоалканол, (C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алканол, C₃-C₉-алканон, C₄-C₁₀-циклоалканон, C₃-C₁₂-алкилетер, 1,2-диметоксиетан, 1,2-диетоксиетан, диглим, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, бензен, толуен, ксилен, хлоробензен, дихлоробензен, ацетонитрил, сулфолан, диметилсулфоксид, диметилформаид, диметилацетаид, N-метилпиролидин-2-он, пиролидин-2-он, пиридин и вода и техни смеси.

4. Метод съгласно претенция 3, характеризира се с това, че основата е сол на алкален или алкалоземен метал на C₁-C₁₂-алканол, C₃-C₁₂-циклоалканол и (C₃-C₈-циклоалкил)C₁-C₆-алканол, алкалнометална сол на амоняка, N-(вторичен или третичен C₃-C₆-алкил)-N-(първичен, вторичен или третичен C₃-C₆-алкил) амин, C₃-C₈-циклоалкиламин, N-(C₃-C₈-циклоалкил)-N-(първичен, вторичен или третичен C₃-C₆-алкил) амин, ди(C₃-C₈-циклоалкил) амин и 1-метилпиперазин, алкалометален или алкалоземнометален хидрид, хидроксид, оксид, карбонат и хидрогенкарбонат, 1,5-дiazобичикло[4,3,0]нон-5-ен и 1,8-diazобичикло[5,4,0]ундец-7-ен и разтворителят е етанол, 2-пропанол, вторичен или третичен C₄-C₁₂-алканол, C₃-C₁₂-циклоалканол, третичен C₄-C₁₂-циклоалканол, вторичен или третичен (C₃-C₇-циклоалкил)C₂-C₆-алканол, C₃-C₉-алканон, 1,2-диметоксиетан, 1,2-диетоксиетан, диглим, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, толуен, ксилен, хлоробензен, 1,2-дихлоробензен, ацетонитрил, диметилсулфоксид, сулфолан, диметилформаид, N-метилпиролидин-2-он, пиридин и вода, и смеси от тях.

5. Метод съгласно която и да е претенция от 2 до 4, характеризира се с това, че

реакцията се извършва при 50 до 170°C в продължение на 3 до 170 h.

6. Метод съгласно претенция от 2 до 5, характеризира се с това, че количеството на използваната основа е от 1,0 до 5,0 молекулно-валента.

7. Метод съгласно претенция от 1 до 6, характеризира се с това, че основата е литиева, натриева и калиева соли на C₁-C₁₂-алканол, C₄-C₁₂-циклоалканол, амоняк, циклохексиламин и 1-метилпиперазин, хидридни соли на литий, натрий и калий цезиев карбонат и бариев оксид, разтворителят е етанол, третичен C₄-C₁₀-алкохол, третичен C₆-C₈-циклоалканол, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан и ацетонитрил, реакцията се извършва при от 60 до 105°C и количеството на използваната основа е от 1,1 до 2,0 молекулно-валента.

8. Метод съгласно претенция 7, характеризира се с това, че основата е C₁-C₁₂-алкоксидна и хидридна соли на литий, натрий и калий, содамид, натриев циклохексилаид и цезиев карбонат, разтворителят е етанол, трет-бутанол, третамилон алкохол, 1-метилциклохексанол, тетраhydroфуран и 1,4-диоксан и реакцията се провежда за период от 3 до 60 h.

9. Метод съгласно претенция 8, характеризира се с това, че основата е натриев етоксид, натриев трет-бутоксид, калиев трет-бутоксид и натриев хидрид и разтворителят е групата етанол, трет-бутанол, трет-амилон алкохол и тетраhydroфуран.

10. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че циклизацията се извършва чрез нагряване на съединение с формула II, в даден случай в присъствие на разтворител и/или в даден случай в присъствие на обезводняващо средство, и/или система за механично отстраняване на водата.

11. Метод съгласно претенция 10, характеризира се с това, че разтворителят е 1,2-дихлоробензен, диметилсулфоксид, сулфолан, N-метилпиролидин-2-он и пиролидин-2-он и смеси от тях и обезводняващото средство се избира от групата, състояща се от безводен калиев карбонат, безводен натриев карбонат, безводен магнезиев сулфат, безводен натриев сулфат, фосфорен петоксид и молекулни сита.

12. Метод съгласно претенция 11, характеризира се с това, че разтворителят е 1,2-дихлоробензен, сулфолан или N-метилпиролидин-2-он, обезводняващото средство е

молекулно сито и реакцията се извършва при от 180 до 220°C за период от 0,5 до 72 h.

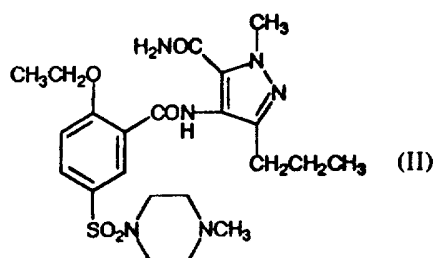
13. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че циклизацията се извършва в присъствие на протна киселина или Люисова киселина, в даден случай в присъствие на разтворител.

14. Метод съгласно претенция 13, характеризира се с това, че протната киселина е неорганична киселина, органосулфонова киселина, органофосфонова киселина и органокарбоксилна киселина, Люисовата киселина е избрана от групата, състояща се от борен трифлуорид, борен трихлорид, борен трибромид, алуминиев хлорид, алуминиев бромид, силиконов тетрафлуорид, силиконов тетрабромид, калаен хлорид, калаен бромид, фосфорен петохлорид, фосфорен петобромид, титанов тетрафлуорид, титанов тетрахлорид, титанов тетрабромид, железен хлорид, цинков флуорид, цинков хлорид, цинков бромид, цинков йодид, живачен хлорид, живачен бромид и живачен йодид, и разтворителят е избран от групата, състояща се от C₃-C₁₂-алкан, C₃-C₈-циклоалкан, C₁-C₁₂-алканова киселина, C₁-C₄-алканол, C₃-C₉-алканон, C₃-C₁₂-алкилов етер, 1,2-диметоксиетан, 1,2-диетоксиетан, диглим, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, бензен, толуен, ксилен, хлоробензен, дихлоробензен, нитробензен, дихлорметан, дибромометан, 1,2-дихлоретан, ацетонитрил, диметилсулфоксид, сулфолан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидин-2-он и пирролидин-2-он и смеси от

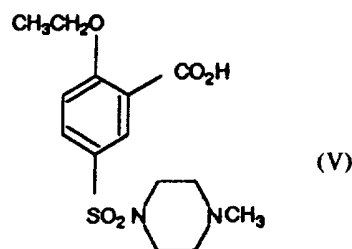
тях.

15. Метод съгласно претенция 14, характеризира се с това, че протната киселина е концентрирана сярна киселина, фосфорна киселина или p-толуенсулфонова киселина, Люисовата киселина е борен трифлуорид, алуминиев хлорид, силиконов тетрафлуорид, калаен хлорид, титанов тетрафлуорид, железен хлорид или цинков хлорид, разтворителят е ледена оцетна киселина, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан или хлоробензен и реакцията се извършва при от 65 до 210°C за период от 6 до 300 h.

16. Съединение с формула



17. Съединение с формула



или хидрохлорид-триетиламинова двойна сол, или C₁-C₄-алкилов естер на същото съединение.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Л.Цингилева

Редактор: А.Семерджиева

Пор. № 39959

Тираж: 40 ЗС