(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21)Broj prijave: HR P990318A A2

HR P990318A A2

# (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: C 07 D 487/04
C 07 D 401/06
C 07 D 231/40, C 07 D 295/22

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 12.10.1999.
(41)(43) Datum objave prijave patenta: 30.06.2000.

(31) Broj prve prijave: 9822238.3; (32) Datum podnošenja prve prijave: 12.10.1998.; (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

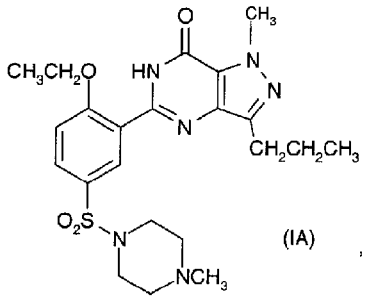
(71) Podnositelj prijave: Pfizer Research and Development Company, N.V./S.A., La Touche House, International Financial Services Centre, Dublin 1, IE

(72) Izumitelji: Peter James Dunn, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB
Philip Charles Levett, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

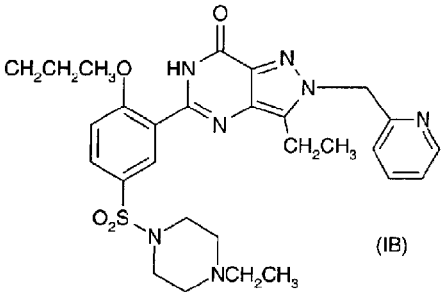
(74) Punomoćnik: Silvije HRASTE, ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: POSTUPAK ZA PRIPRAVU [4,3-d] PIRIMIDIN-7-ONA I NJIHOVIH MEĐUPRODUKATA

(57) Sažetak: Prikazan je postupak za pripravu spojeva formula (IA) (sildenafil/Viagra™) i (IB)

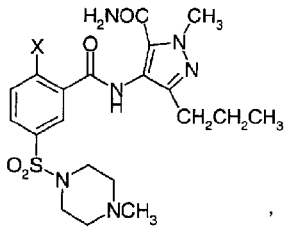


(IA)

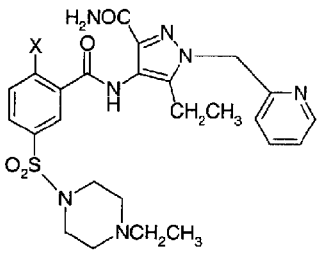


(IB)

koji sadrži reakciju spojeva formula (IIA) i (IIB) pojedinačno u prisutnosti $^{-}OR$, gdje R u slučaju formiranja spoja (IA) je $CH_2CH_3$, i R u slučaju formiranja spoja (IB) je $CH_2CH_2CH_3$, gdje X je odlazeća skupina:



(IIA)



(IIB)

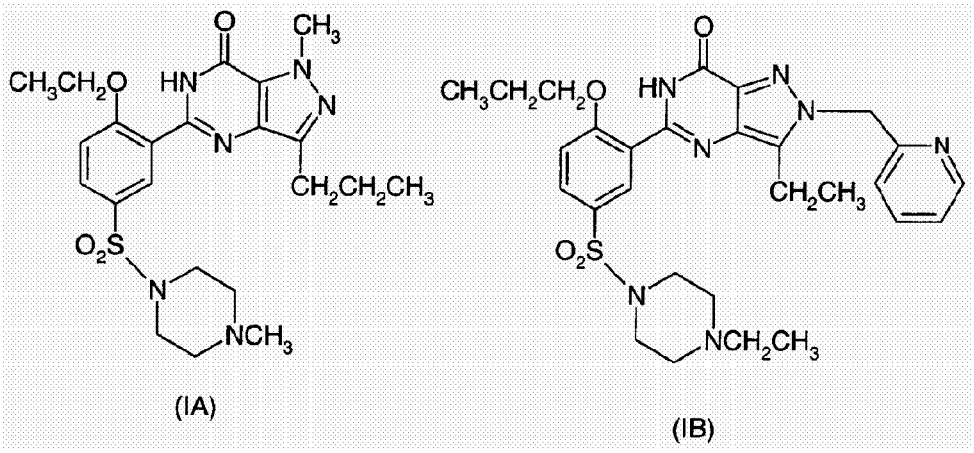
HR P990318A A2

Ovaj izum se odnosi na postupak za pripravu 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoksifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (inače poznatog kao sildenafil ili Viagra™), i 1-etil-4-{3-[3-etil-6,7-dihidro-7-okso-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-4-propoksifenilsulfonil} piperazina i njihovih ključnih međuprodukata.

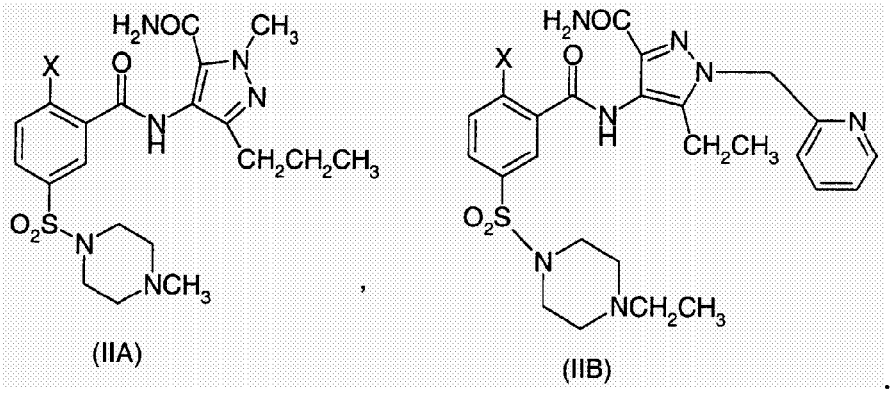
Za 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoksifenil]sulfonil]-4-metil-piperazin (inače poznat kao sildenafil) je ustanovljeno da je naročito koristan u liječenju, među ostalim, muške erektilne disfunkcije (WO-A-94/28907), i postupak za njegovu pripravu je otkriven u EP-A-O463756 (primjer 12) i "*Drugs of the Future*", 1997., 22(2): 138-143. Poboljšani postupak za pripravu sildenafila (u odnosu na onaj u EPO463756) je otkriven u EP-A-O812845, s karakterističnim posljednjim korakom koji uključuje ciklizaciju u bazičnim, neutralnim ili kiselim uvjetima da nastane sildenafil. Postupak za pripravu 1-etil-4-{3-[3-etil-6,7-dihidro-7-okso-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-4-propoksifenilsulfonil} piperazina je otkriven u WO 98/49166 (primjer 5B).

Sadašnji izumitelji su pronašli postupak za pripravu sildenafila i 1-etil-4-{3-[3-etil-6,7-dihidro-7-okso-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-4-propoksifenilsulfonil}piperazina koji ima prednost pred spomenutim ranijim postupcima u struci.

Prema ovom izumu pruža se postupak za pripravu spoja formule (IA) i (IB)




koji sadrži reakciju spoja (IIA) i (IIB) pojedinačno, u prisutnosti $^{-}OR$, gdje R u slučaju formiranja spoja (IA) je $CH_2CH_3$, i R u slučaju formiranja spoja (IB) je $CH_2CH_2CH_3$, gdje X je odlazeća skupina:




Naročita prednost ovog postupka pred onim prijašnjim je eliminacija koraka, izvođenjem reakcije supstitucije i zatvaranja prstena odjednom.

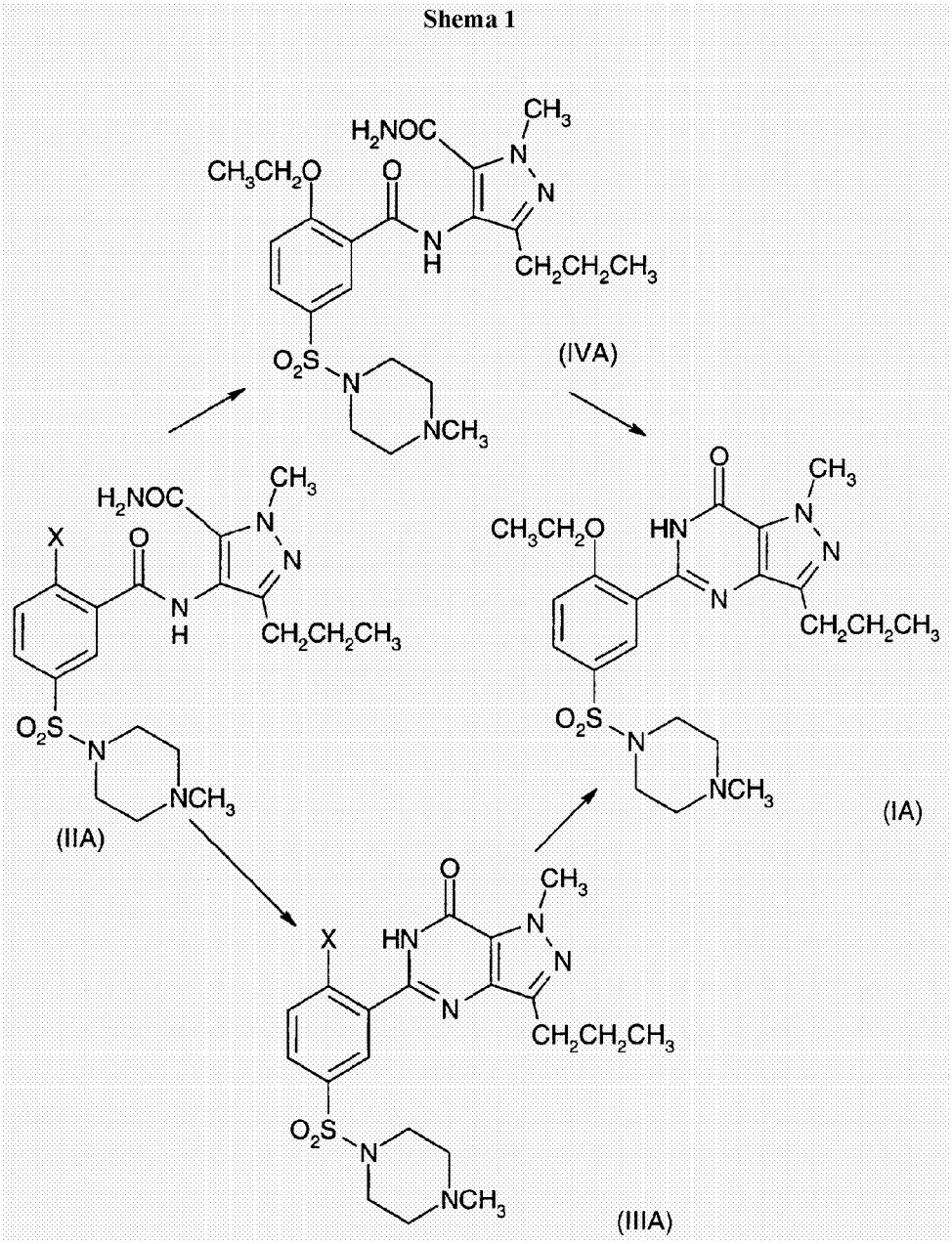
Međuprodukti opće formule (IIA) i (IIB) čine daljnji aspekt izuma.

Ključni međuprodukti opće formule (IIIA) i (IIIB) (vidi sheme 1 i 2 dalje) su identificirani u raznim reakcijama, pokazujući da takve reakcije barem djelomično idu putem ciklizacije, zatim nukleofilne supstitucije. Prema tome, međuprodukti opće formule (IIIA) i (IIIB) čine još jedan aspekt izuma (gdje X je odlazeća skupina).

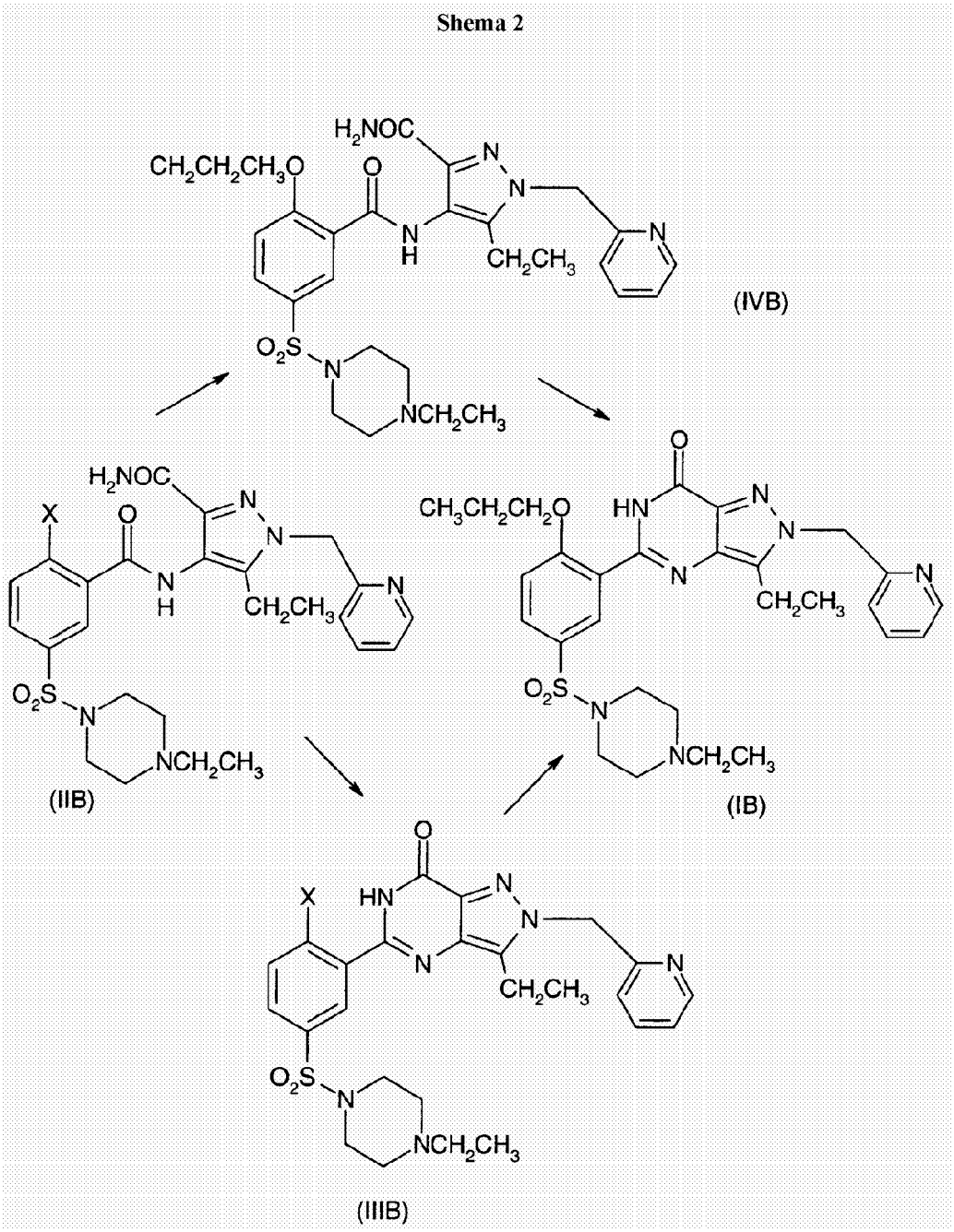
Daljnji veći međuprodukti formule IVA i IVB su također identificirani, sugerirajući da također postoji nukleofilna supstitucija prije ciklizacije (i ti međuprodukti, gdje su novi, čine daljnji aspekt izuma).

Dakle, predloženi reakcijski putovi za formiranje spojeva (IA) i (IB) su kako slijedi

**Shema 1**



**Shema 2**




Relativni omjer stvorenih međuprodukata djelomično ovisi o prirodi X (odlazeće skupine).

Poželjno X je odabran iz skupine koju sačinjavaju opcionalno supstituirani arilsulfoniloksi, poželjno fenilsulfoniloksi, još poželjnije para supstituirani aril (fenil) kao npr. $C_1$-$C_4$ alkil skupinom, npr. p-toluensulfoniloksi;

$C_1$-$C_4$ alkilsulfoniloksi, npr. metansulfoniloksi;

nitro ili halo supstituirani benzensulfoniloksi, poželjno para supstituirani, npr. p-bromobenzensulfoniloksi ili p-nitrobenzensulfoniloksi;

$C_1$-$C_4$ perfluoroalkilsulfoniloksi, npr. trifluorometilsulfoniloksi;

opcionalno supstituirani aroiloksi kao npr. benzoiloksi;

$C_1$-$C_4$ perfluoroalkanoiloksi kao npr. trifluoroacetiloksi;

$C_1$-$C_4$ alkanoiloksi kao npr. acetiloksi;

halo; diazonij; $C_1$-$C_4$ primarni i sekundarni alkoksi kao npr. metoksi;

oksonij; perkloriloksi;

kvaterni amonij $C_1$-$C_4$ alkilsulfoniloksi; halosulfoniloksi, npr. fluorosulfoniloksi i druge fluorirane odlazeće skupine; halonij; i diarilsulfonilamino, npr. ditosil ($NTs_2$).

Prikladno X je halo (fluoro, kloro, bromo ili jodo) ili metoksi, i najprikladnije je fluoro ili kloro. Za posljednje je ustanovljeno da daju naročito dobre prinose, i mogu se lako upotrijebiti jeftini komercijalno dostupni početni materijali (kloro i fluoro benzojeva kiselina).

Ovdje su $^-OCH_2CH_3$ i $^-OCH_2CH_2CH_3$ (otkriveni u prvom aspektu izuma) zbog prikladnosti označeni kao $^-OR$.

$^-OR$ se može ponašati i kao nukleofil (da istisne odlazeću skupinu nukleofilnom supstitucijom), i kao baza (da dovede do ciklizacije).

$^-OR$ se može razviti u otopini iz soli ZOR (gdje Z je kation) kao npr. metalne soli. Naročito bi alkalijska (kao npr. natrijeva ili kalijeva) ili zemnoalkalijska metalna sol $^-OR$ u prikladnom otapalu stvorila $^-OR$ u otopini. Na primjer, natrij etoksid ($Na^+$ $^-OEt$) u prikladnom otapalu s međuproduktom (IIA) bi formirao sildenafil. U drugom utjelovljenju, $^-OR$ nastaje in situ iz ROH i pomoćne baze (tj. baze koja nije $^-OR$). Međutim, u drugom sustavu, ZOR bi se mogao upotrijebiti u reakcijskom sustavu s pomoćnom bazom.

Poželjna utjelovljenja izuma su:

1. sinteza spoja (IA) reakcijom spoja (IIA):
   a) s etanolom i pomoćnom bazom, opcionalno u inertnom otapalu;
   b) sa ZOEt i pomoćnom bazom u etanolu ili inertnom otapalu ili oba;
   c) sa ZOEt i etanolom ili inertnim otapalom ili oba.
2. sinteza spoja (IB) reakcijom spoja (IIB):
   d) s propanolom i pomoćnom bazom, opcionalno u inertnom otapalu;
   e) sa ZOPr i pomoćnom bazom, u propanolu ili inertnom otapalu ili oba;
   f) sa ZOPr i propanolom ili inertnim otapalom ili oba.

Kako će biti naznačeno, otapalo u kojem se odvija reakcija može biti ROH ili inertno otapalo (ili smjesa oba). Pod inertnim otapalom podrazumijevamo otapalo koje neće stvoriti nukleofil u reakcijskim uvjetima ili ako se nukleofil stvori, on je dovoljno zasjenjen tako da se bitno ne natječe u reakciji istiskivanja. Kad se upotrebljava ROH kao izvor $^-OR$, onda nije nephodno odvojeno otapalo, ali se može upotrijebiti (pomoćno) inertno otapalo (tj. otapalo koje nije ROH) kao ko-otapalo u reakciji.

Prikladna otapala su kako slijedi:
etanol (za IA), propanol (za IB) (n-propanol), sekundarni ili tercijarni $C_4$-$C_{12}$ alkanol, $C_3$-$C_{12}$ cikloalkanol, tercijarni $C_4$-$C_{12}$ cikloalkanol, sekundarni ili tercijarni ($C_3$-$C_7$ cikloalkil)$C_2$-$C_6$ alkanol, $C_3$-$C_9$ alkanon, 1,2-dimetoksietan, 1,2 -dietoksietan, diglim, tetrahidrofuran, 1,4-dioksan, toluen, ksilen, klorbenzen, 1,2-diklorbenzen, acetonitril, dimetil sulfoksid, sulfolan, dimetilformamid, N-metilpirolidin-2-on, piridin, i njihove smjese.

U postupku iz izuma se može upotrijebiti širok raspon pomoćnih baza. Obično se baze ne natječu s $^-OR$ u nukleofilnoj supstituciji X (tj. nisu nukleofilne) ako su prikladno sterički zasjenjene. Poželjne baze u skladu s izumom su odabrane iz skupine koju sačinjavaju metalne soli sterički zasjenjenog alkohola ili amina, kao što je sekundarni ili tercijarni $C_4$-$C_{12}$ alkanol, $C_3$-$C_{12}$ cikloalkanol i sekundarni ili tercijarni ($C_3$-$C_8$ cikloalkil)$C_1$-$C_6$ alkanol, N-(sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)-N-(primarni, sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)amin, N-($C_3$-$C_8$ cikloalkil)-N-(primarni, sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)amin, di($C_3$-$C_8$ cikloalkil)amin ili heksametildisilazan;

metalne soli 1-metil piperazina (naročito za spoj IA), 1-etilpiperazina (naročito za spoj IB), i morfolina;

1,5-diazabiciklo[4,3,0]non-5-en i 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-en;

tercijarni amini kao što je trietilamin; metalni hidrid, oksid, karbonat, i bikarbonat.

Poželjno je metal iz soli ZOR i pomoćne baze nezavisno odabran od alkalijskih metala (litij, natrij, kalij, rubidij, cezij) ili zemnoalkalijskih metala (berilij, magnezij, kalcij, stroncij, barij). Još poželjnije metal je natrij ili kalij.

Poželjno, pomoćna baza je odabrana iz skupine koju sačinjavaju metalne soli sterički zasjenjenog alkohola ili amina kao što je sekundarni ili tercijarni $C_4$-$C_{12}$ alkanol, $C_3$-$C_{12}$ cikloalkanol i sekundarni ili tercijarni ($C_3$-$C_8$ cikloalkil)$C_1$-$C_6$ alkanol, N-(sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)-N-(primarni, sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)amin, N-($C_3$-$C_8$ cikloalkil)-N-(primarni, sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)amin, di($C_3$-$C_8$ cikloalkil)amin ili heksametildisilazan;

1,5-diazabiciklo[4,3,0]non-5-en i 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-en;

metalni hidrid, oksid, karbonat, i bikarbonat.

Još poželjnije, pomoćna baza je odabrana od sterički zasjenjenih baza iz prethodnog odlomka (tj. sve osim metalnog hidrida, oksida, karbonata i bikarbonata).

Najpoželjnije pomoćna baza je metalna sol tercijarnog $C_4$-$C_6$ alkohola kao npr. alkalijske ili zemnoalkalijske metalne soli (npr. Na/K) t-butanola ili t-amilnog alkohola.

Da se maksimalno povećaju prinosi, dalje je poželjno da se upotrijebi najmanje jedan molarni ekvivalent (prikladno jedan i pol ekvivalent) pomoćne baze i $^-OR$ u skladu s izumom. Ako $^-OR$ također djeluje kao baza, onda su poželjno prisutna najmanje dva ekvivalenta (još poželjnije tri ekvivalenta) $^-OR$. Dakle, na primjer, u poželjnim utjelovljenjima (a) do (f) iznad, poželjno je prisutno najmanje 2 ekvivalenta pomoćne baze i najmanje jedan ekvivalent EtOH ili PrOH (a i d pojedinačno), poželjno najmanje 1 ekvivalent pomoćne baze i najmanje 1 ekvivalent ZOEt ili ZOPr (b i e pojedinačno) i poželjno najmanje 2 ekvivalenta ZOEt ili ZOPr (c i f pojedinačno). Ti su ekvivalenti u odnosu na molarne količine IIA ili IIB.

Priroda odlazeće skupine (X) može utjecati na put reakcije. Na primjer, s obzirom na shemu 1 za spoj (IA), kad je X=F, reakcija se najviše odvija putem međuprodukta prikazanog kao (IVA), ali kad je X=Cl, put se pomiče više prema međuproduktu (IIIA), i kad je X=$OCH_3$, ima više stvorenog međuprodukta formule (IIIA) nego tipa međuprodukta formule (IVA). Međutim, formiranje konačnog spoja formula (IA) i (IB) iz međuprodukata formula (IIIA) i (IIIB) pojedinačno, može se potaknuti upotrebom više temperature i ostavljanjem više vremena za formiranje konačnog produkta.

Poželjno se glavna reakcija izvodi pri od 50 °C do 170 °C. Tako kad je X=F, reakcijska temperatura bi mogla biti bilo koja od oko 50 °C, poželjno 60 °C naviše i brzina formiranja konačnog produkta bi bila vrlo velika. Za X=Cl, poželjna je temperatura od 60 °C do 170 °C, prikladnije najmanje 80 °C (kao npr. 80 °C do 110 °C) za povećanje brzine; i za X=$OCH_3$, poželjna je temperatura od najmanje 80 °C, prikladnije najmanje 110 °C (kao npr. 110 °C do 140 °C) za povećanje brzine do konačnog produkta.

Spojevi opće formule (IIA) i (IIB) se mogu dobiti iz brzo dostupnih početnih materijala, na primjer, putem prikazanim u slijedećim reakcijskim shemama. Reakcijska shema 3 je ilustrirana za spoj (IA) i shema 4 je ilustrirana za spoj (IB).

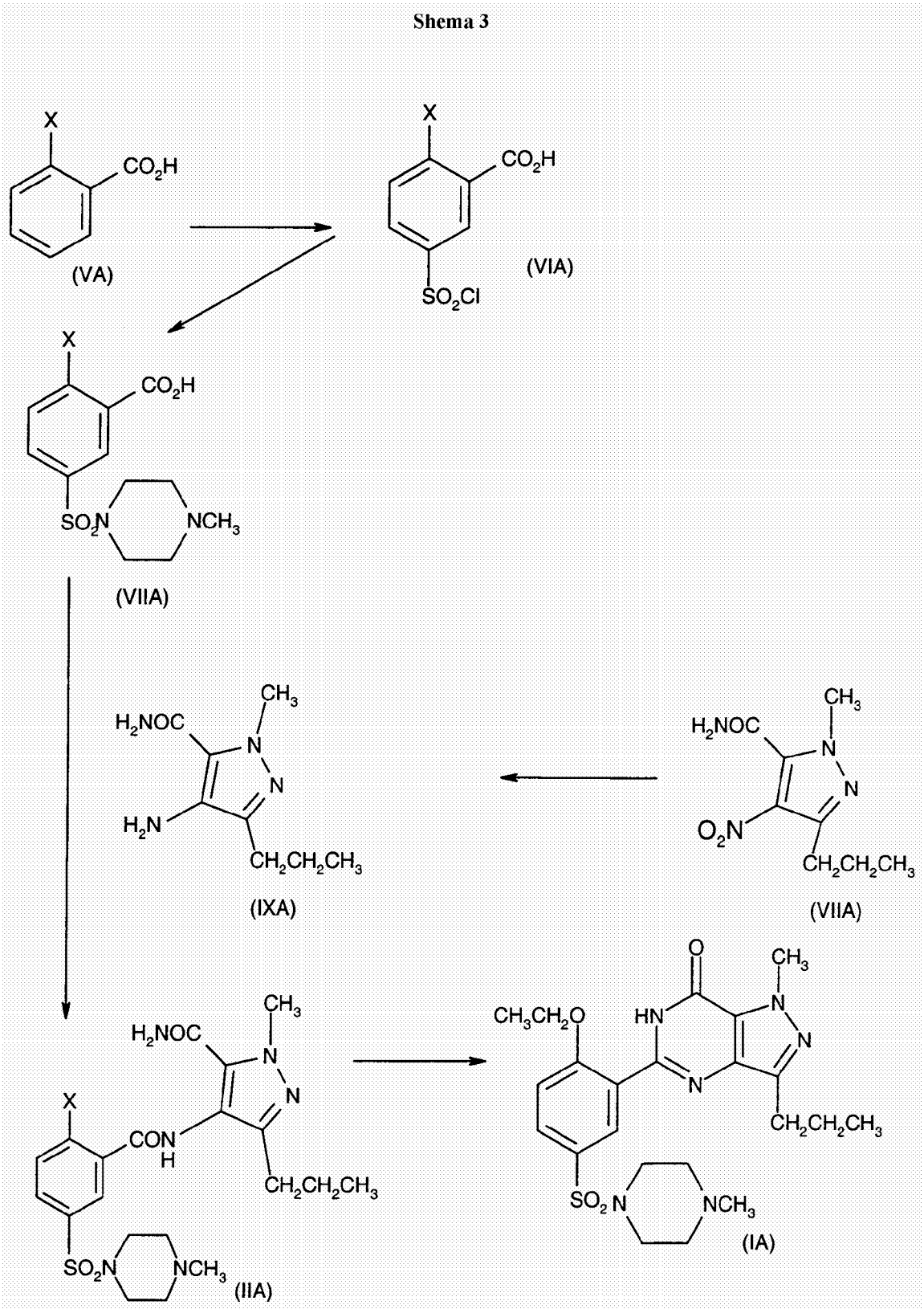
S obzirom na shemu 3, međuprodukt formule (VIA) se formira iz supstituiranog (tj. skupinom X) derivata benzojeve kiseline reakcijom s klorsulfonskom kiselinom. Međuprodukt (VIA) zatim reagira s N-metilpiperazinom u prisutnosti baze, kao što je tercijarni amin, još naročitije trietilamin i prikladnog otapala ako što je aceton ili voda, da nastane međuprodukt (VIIA).

(IIA) nastaje reakcijom međuprodukta (VIIA) i 4-amino-1-metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamida (spoj IXA) u prisutnosti sredstva za spajanje, kao što je 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil karbodiimid hidroklorid i, gdje je poželjno, također u prisutnosti baze i/ili akceleratora. U jednom primjeru sustava spajanja, najprije se aktivira funkcija karboksilne kiseline spoja (VIIA), upotrebom oko 5 % suviška reagensa kao što je N,N'-karbonildiimidazol (kao sredstvo za spajanje) u prikladnom otapalu, npr. etil acetatu, na od oko sobne temperature do oko 80 °C, nakon čega slijedi reakcija međuprodukta imidazolida sa (IXA) na od oko 20 °C do oko 60 °C. U drugom primjeru, međuprodukt (VIIA) se može spojiti s pirazolom (IXA) u prisutnosti 1-hidroksibenzotriazola, trietilamina i 1-(3-dimetilaminopropil )-3-etil-karbodiimid hidroklorida.

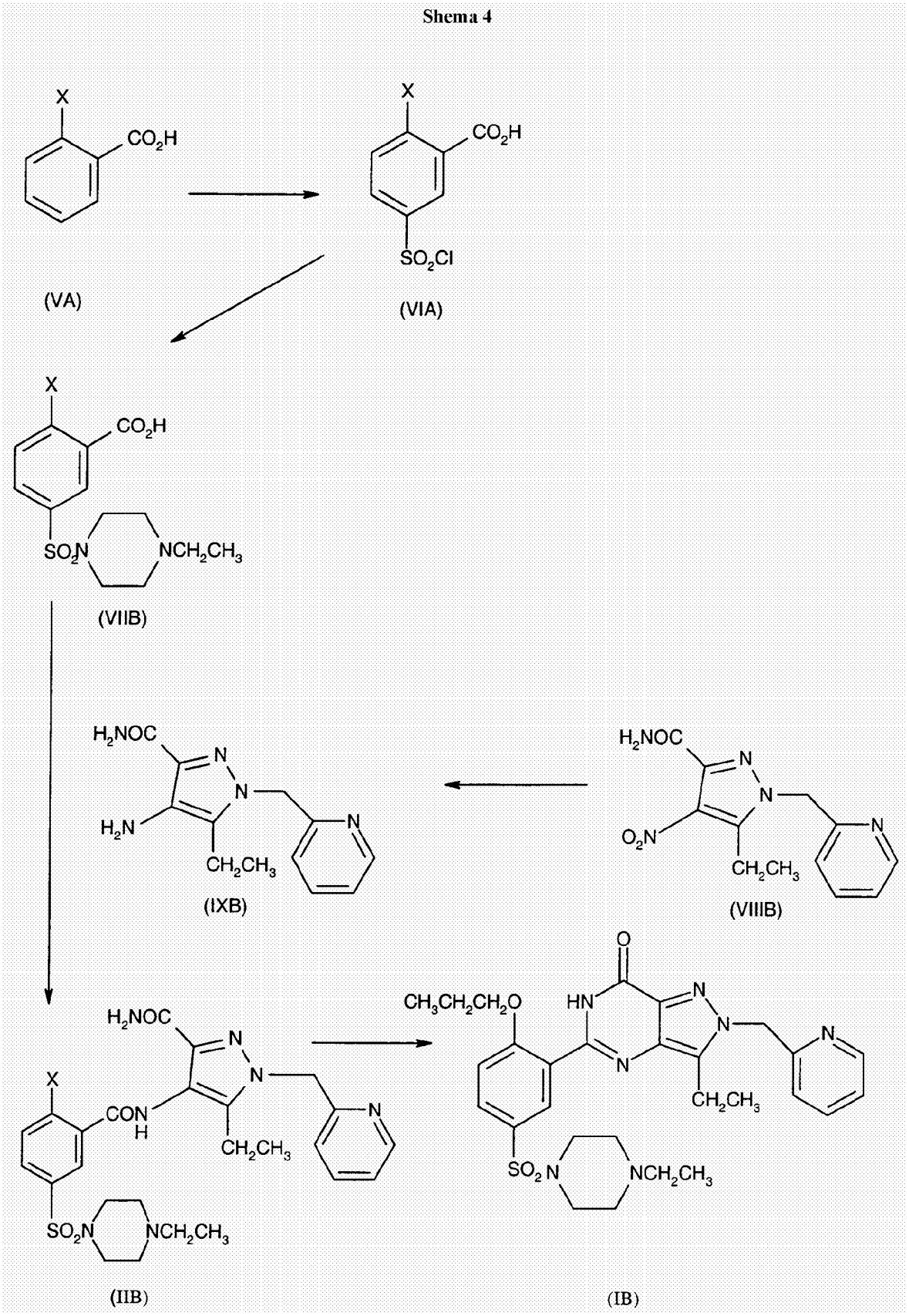
Spoj (IXA) nastaje redukcijom 1-metil-4-nitro-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamida (VIIA), npr. hidrogenacijom u prisutnosti 5 % paladija na ugljenu.

Spoj (IB) (shema 4) može nastati na analogan način kao i spoj (IA). Određenije, međuprodukt (VIIB) se pripravlja reakcijom (VIA) s N-etilpiperazinom; i međuprodukt (IIB) se formira spajanjem međuprodukata spojeva (VIIB) i (IXB).

**Shema 3**


X
CO2H
(VA)
X
CO2H
SO2Cl
(VIA)
X
CO2H
SO2N
NCH3
(VIIA)
H2NOC
CH3
N
N
H2N
CH2CH2CH3
(IXA)
H2NOC
CH3
N
N
O2N
CH2CH2CH3
(VIIA)
H2NOC
CH3
N
N
X
CON
H
CH2CH2CH3
SO2N
NCH3
(IIA)
O
CH3
CH3CH2O
HN
N
N
CH2CH2CH3
SO2N
NCH3
(IA)

**Shema 4**




Međuprodukti općih formula (VIIA) i (VIIB) su novi i čine daljnji aspekt izuma (gdje je X kako je ranije definirano).

Izum će sada biti opisan putem primjera samo s referencom na slijedeće primjere.

**Primjer 1:**

(1a) 5-klorsulfonil-2-fluorobenzojeva kiselina (spoj VIA, X=F)

Komercijalno dostupna 2-fluorobenzojeva kiselina (75 g, 0,54 mol) se dodaje klorsulfonskoj kiselini (320 g) tijekom 15 minuta, miješa 30 minuta, zatim zagrijava na 90 °C 4½ sata. Kad se ohladi, reakcijska smjesa se ugasi na ledu/vodi (1,5 kg/324 ml) i granulira 1 sat. Istaloženi produkt se filtrira, ispere s vodom i osuši na 50 °C pod vakuumom, da se dobije naslovni spoj (99,7 g, 78,1 %) kao bijela krutina.

(1b) 2-fluoro-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzojeva kiselina (spoj VIIA, X=F)

Otopina 5-klorsulfonil-2-fluorobenzojeve kiseline (47,72 g, 0,2 mol) u acetonu (250 ml) se doda smjesi N-metilpiperazina (22,04 g, 0,22 mol) i trietilamina (24,29 g, 0,24 mol) i reakcija se miješa pri sobnoj temperaturi tri sata. Smjesa se filtrira, nastala krutina se prekristalizira iz vode da se dobije naslovni spoj (14,63 g, 24,2 %) kao bijela krutina.

δ (DMSO): 2,30 (3H, s), 2,58 (4H, m), 2,95 (4H, m), 7,52 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,10. m/z (Ustanovljeno: 303 $[M+H]^+$, 100 %, $C_{12}H_{16}FN_2O_4S$ treba imati 303).

(1c) 4-amino-1-metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamid

Suspenzija 1-metil-4-nitro-3 propil-1H-pirazolo-5-karboksamida (EP-A-0463756; 237,7 g, 1,12 mol) i 5 % paladija na ugljenu (47,5 g) u etil acetatu (2,02 l) se uz miješanje hidrogenira pri 344,7 kPa (50 psi) i 50 °C 4 sata, kad je preuzimanje vodika potpuno. Hladna reakcijska smjesa se filtrira, zatim se filter ispere s etil acetatom, sjedini se filtrat i tekućina od ispiranja, tako dajući etil acetatnu otopinu naslovnog spoja (EP-A-0463756) koji je dovoljne čistoće da se upotrijebi direktno u slijedećem stadiju reakcijskog slijeda.

(1d) 4-[2-fluoro-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamid (spoj IIA, X=F)

4-amino-1-metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamid (1,27 g, 6,94 mmol) se doda suspenziji 2-fluoro-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzojeve kiseline (2,0 g, 6,94 mmol), trietilamina (0,70 g, 6,92 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorida (1,33 g, 6,94 mmol) i 1-hidroksibenzotriazola (0,94 g, 6,96 mmol) u smjesi etil acetata (20 ml) i diklormetana (20 ml). Reakcijska smjesa se miješa 12 sati pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se upari do ulja i pročisti pomoću kromatografije na stupcu (flash silicij, 30:70, metanol:etil acetat). Naslovni spoj priprave se dalje pročisti otapanjem u diklormetanu i ispiranjem sa zasićenom otopinom natrij bikarbonata. Organska otopina se upari pod vakuumom da nastane krutina koja se osuši (40 °C), da se dobije naslovni spoj (2,1 g, 64,8 %) kao bijela krutina. Talište 210-212 °C.

Ustanovljeno: C, 51,15; H, 5,81; N, 17,90. $C_{20}H_{27}FN_6O_4S$ treba imati C, 51,49; H, 5,83; N, 18,01. δ ($CDCl_3$): 0,95 (3H, t), 1,62 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,50 (6H, m), 3,10 (4H, m), 4,10 (3H, s), 7,41 (1H, m), 8,00 (2H, m), 8,50 (1H, m). m/z (Ustanovljeno: 467,18909 ($[M+H]^+$, 37 %), $C_{20}H_{28}N_6O_4SF$ treba imati 467,1890).

(1e) 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoksifenil]sulfonil]-4-metilpiperazin (spoj IA)

Kalij *t*-butoksid (0,74 g, 6,60 mmol) se doda suspenziji naslovnog spoja iz primjera (1d) (1,00 g, 2,20 mmol) u etanolu (5 ml) i smjesa se zagrijava pod refluksom 48 sati. Reakcijska smjesa se upari do ulja i pročisti otapanjem u diklormetanu i ispiranjem sa zasićenom otopinom natrij bikarbonata. Organskoj otopini se dodaje heksan tijekom 10 minuta, istaložena krutina se filtrira i osuši da nastane naslovni spoj (1,1 g, 100 %) kao bijela krutina. Prekristalizacijom naslovnog spoja iz etil acetata se dobije krutina s talištem 184-186 °C.

Ustanovljeno: C, 55,49; H, 6,35; N, 17,72. $C_{22}H_{31}N_6O_4S$ treba imati C, 55,58; H, 6,53; N, 17,68. δ (DMSO): 0,96 (3H, t), 1,30 (3H, t), 1,72 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,36 (4H, m), 2,72 (2H, t), 2,90 (4H, m) 4,18 (5H, m), 7,32 (1H, d), 7,80 (2H, m).
m/z (Ustanovljeno: 475,214800 ($[M+H]^+$, 100 %). $C_{22}H_{31}N_6O_4S$ treba imati 475,212751).

Reakcija je gotovo potpuno išla putem međuprodukta IVA, i došla je do završetka u manje od 48 sati.

**Primjer 2:**

(2a) 2-kloro-5-klorsulfonilbenzojeva kiselina (spoj VIA, X=Cl)

Komercijalno dostupna 2-klorbenzojeva kiselina (80,0 g, 0,5 mol) se dodaje u obrocima klorsulfonskoj kiselini (320 g) uz snažno miješanje. Reakcijska smjesa se zagrijava na 95 °C 6 sati, zatim ohladi preko noći na sobnu temperaturu. Otopina se ugasi na ledu/vodi (1,5 kg, 324 ml) i miješa 15 minuta. Istaloženi produkt se filtrira, ispere s vodom i osuši pri 50 °C u vakuumu, da nastane naslovni spoj (111,1 g, 85,2 %) kao bijela krutina s talištem 140 °C.

δ ($CDCl_3$): 7,42 (1H, m), 8,27 (1H, m), 8,75 (1H, m).

(2b) 2-kloro-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzojeva kiselina (spoj VIIA, X=Cl)

Gornji spoj se pripravi dodavanjem 2-kloro-5-klorsulfonilbenzojeve kiseline u 1,25 mol ekvivalent N-metilpiperazina u vodi (3 ml/g) u kiselim uvjetima.

Naslovni spoj se zatim izolira kao krutina (81,7 %). Prekristalizacijom naslovnog spoja iz acetona:vode nastaje krutina s talištem 304-6 °C, i slijedećim karakterističnim podacima:

Ustanovljeno: C, 45,16; H, 4,71; N, 8,64. $C_{12}H_{15}ClN_2O_4S$ treba imati C, 45,21; H, 4,71; N, 8,79. δ (DMSO): 2,20 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,95 (4H, m), 6,75 (2H, m), 9,95 (1H, s), m/z (Ustanovljeno: 319 $[M+H]^+$, 100 %; $C_{12}H_{16}ClN_2O_4S$ treba imati 319).

(2c) 4-[2-kloro-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamid (spoj IIA, X=Cl)

4-amino-1-metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamid (2,86 g, 15,68 mmol) (primjer 1c) se doda suspenziji 2-kloro-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzojeve kiseline (5,0 g, 15,68 mmol), trietilamina (1,59 g, 15,68 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorida (3,00 g, 15,68 mmol), i 1-hidroksibenzotriazola (2,12 g, 15,68 mmol) u diklormetanu. Reakcija se miješa 48 sati pri sobnoj temperaturi, doda se daljnji obrok 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorida (1,00 g, 5,2 mmol) i reakcijska smjesa se miješa daljnjih 48 sati pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se ispere sa zasićenom otopinom natrij bikarbonata, i etil acetat se dodaje odvojenoj organskoj otopini tijekom deset minuta. Smjesa se miješa deset minuta i istaložena krutina se filtrira, i osuši da se dobije naslovni spoj (6,0 g, 81 %). Talište 105-107 °C.

δ (DMSO): 0,90 (3H, t), 1,60 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,40 (4H, m), 2,50 (2H, m), 2,95 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,30 (1H, s), 7,82 (4H, m), 10,0 (1H, s). m/z (Ustanovljeno: 505,140303 ($[M+Na]^+$, 28 %). $C_{20}H_{27}ClN_6O_4SNa$ treba imati 505,140073).

(2d) 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoksifenil]sulfonil]-4-metilpiperazin (spoj IA)

Kalij *t*-butoksid (1,43 g, 12,75 mmol) se doda suspenziji naslovnog spoja iz primjera (2c) (2,00 g, 4,25 mmol) u etanolu (20 ml) i smjesa se zagrijava pod refluksom 48 sati. pH reakcijske smjese se podesi na 6, pomoću 1N kloridne kiseline, istaložena krutina se filtrira i osuši da nastane naslovni spoj. Prekristalizacijom naslovnog spoja iz metil izobutil ketona se dobije krutina s talištem 188 °C.

δ ($CDCl_3$): 1,01 (3H, t), 1,62 (3H, t), 1,88 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,13 (4H, m), 4,30 (3H, s), 4,39 (2H, q), 7,15 (1H, d), 7,82 (1H, m), 8,82 (1H, m). m/z (Ustanovljeno: 475,2127 ($[M+H]^+$, 100 %). $C_{22}H_{31}N_6O_4S$ treba imati 475,212751).

Međuprodukt formule IVA se pripravi u skladu s EP-A-0812845, i međuprodukt formule IIIA, X=Cl, se pripravi u skladu s primjerom (2e) ispod. Ovi međuprodukti se zatim upotrijebe kao markeri za usporedbu hplc uzoraka uzetih iz reakcijske smjese tijekom koraka (2d), da bi se zaključio reakcijski put.

Međuprodukti IIIA (X=Cl) i IVA su primijećeni (pomoću hplc) u omjeru od oko 20:80 pojedinačno.

(2e) 1-[4-kloro-3-(6,7-dihidro-1-metil-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]-4 -metilpiperazin (spoj IIIA, X=Cl)

Kalij *t*-butoksid (0,24 g, 2,14 mmol) se doda suspenziji naslovnog spoja iz primjera (2c) (1,00 g, 2,12 mmol) u t-butanolu (5 ml) i smjesa se zagrijava pod refluksom 120 sati. Reakcijska smjesa se ohladi i istaložena krutina se filtrira i osuši da nastane naslovni spoj (0,48 g, 50 %) kao bijela krutina. Talište 205-208 °C.

δ (DMSO): 0,90 (3H, t), 1,70 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,38 (4H, m), 2,68 (2H, t), 2,92 (4H, m), 4,10 (3H, s), 4,15 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,85 (1H, m). m/z (Ustanovljeno: 465,1484 ($[M+H]^+$, 100 %). $C_{20}H_{26}ClN_6O_3S$ treba imati 465,147564).

**Primjer 3:**

(3a) 5-klorsulfonil-2-metoksibenzojeva kiselina (spoj VIA, X=$OCH_3$)

Komercijalno dostupna 2-metoksibenzojeva kiselina (15,2 g, 0,1 mol) se u obrocima dodaje klorsulfonskoj kiselini (52,43 g) tijekom 30 minuta uz hlađenje ledom. Doda se tionil klorid (11,9 g, 0,1 mol) i reakcija miješa preko noći. Reakcija se ohladi na ledu/vodi (250 g/65 ml) i istaloženi produkt se granulira 1 sat, filtrira, ispere s vodom i osuši u sušioniku da se dobije naslovni spoj (23,56 g, 93,9 %) kao bijela krutina s talištem 138-140 °C.

δ ($CDCl_3$): 4,18 (3H, s), 7,23 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,78 (1H, s).

(3b) 2-metoksi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzojeva kiselina

Gornji spoj se pripravi dodavanjem 5-klorsulfonil-2-metoksibenzojeve kiseline u 1,1 mol ekvivalent N-metilpiperazina i 1,2 mol ekvivalent trietilamina u acetonu (5 ml/g).

Naslovni spoj se zatim izolira filtracijom, kao krutina (79,1 %) sa slijedećim karakterističnim podacima:

Ustanovljeno: C, 49,70; H, 5,76; N, 8,75. $C_{13}H_{18}N_2O_5S$ treba imati C, 49,68; H, 5,73; N, 8,92. δ (DMSO): 2,15 (3H, s), 2,35 (4H, m), 2,90 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,25 (1H, m), 7,10 (2H, m), m/z (Ustanovljeno: 315 $[M+H]^+$, 65 %; $C_{13}H_{19}N_2O_5S$ treba imati 315).

(3c) 4-[2-metoksi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamid (spoj IIA, X=$OCH_3$)

Smjesa 2-metoksi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)benzojeve kiseline (2,00 g, 6,36 mmol) i karbonil diimidazola (1,03 g, 6,35 mmol) u diklormetanu (20 ml) se miješa tri sata pri 30 °C. Reakcijskoj smjesi se dodaju 4-amino-1 -metil-3-propil-1H-pirazolo-5-karboksamid (1,16 g, 6,37 mmol) i trietilamin (0,64 g, 6,32 mmol) i miješa 48 sati pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se ispere sa zasićenom otopinom natrij bikarbonata, odvojena organska otopina se upari u vakuumu da nastane krutina koja se osuši (40 °C), da se dobije naslovni spoj (2,74 g, 90 %) kao bijela krutina. Talište 182 °C.

Ustanovljeno: C, 52,42; H, 6,36; N, 17,31; $C_{21}H_{30}N_6O_5S$ treba imati C, 52,71; H, 6,32; N, 17,56. δ (DMSO): 0,90 (3H, t), 1,60 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,32 (4H, m), 2,42 (2H, t), 2,90 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,32 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,90 (2H, m), 9,70 (1H, s). m/z (Ustanovljeno: 479,2088 ($[M+H]^+$, 52 %). $C_{21}H_{31}N_6O_5S$ treba imati 479,207665).

(3d) 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoksifenil]sulfonil]-4 -metilpiperazin (spoj IA)

Kalij *t*-butoksid (146 mg, 1,30 mmol) se doda suspenziji naslovnog spoja koraka (3c) (200 mg, 0,43 mmol) u etanolu (4 ml) i smjesa se zagrijava pod refluksom 120 sati. Reakcijska smjesa se ohladi i pH reakcije se podesi na 6, pomoću razrijeđene kloridne kiseline. Istaložena krutina se filtrira i osuši da se dobije naslovni spoj (60 mg, 29 %) kao bezbojna krutina s talištem 187 °C.

δ ($CDCl_3$): 1,00 (3H, t), 1,62 (3H, t), 1,90 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,95 (2H, t), 3,10 (4H, m), 4,30 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,15 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,82 (1H, s), 10,85 (1H, s). m/z (Ustanovljeno: 497,199635 [$M^+$, 100 %]. $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ treba imati 497,194695).

Slijedeći međuprodukt (3e) se pripravi nezavisno i upotrijebi kao marker za hplc usporedbu uzoraka uzetih iz reakcijske smjese tijekom koraka (3d).

Međuprodukt iz primjera (3e) (IIIA, X=$OCH_3$) i međuprodukt IVA su primijećeni pomoću hplc u omjeru od oko 70:30 pojedinačno.

(3e) 1-[3-(6,7-dihidro-1-metil-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-metoksi-fenilsulfonil]-4-metilpiperazin (spoj IIIA, X=$OCH_3$)

Kalij *t*-butoksid (0,176 g, 1,57 mmol) se doda suspenziji naslovnog spoja iz koraka (3c) (0,75 g, 1,57 mmol) u t-butanolu (5 ml) i smjesa se zagrijava pod refluksom 96 sati. Reakcijska smjesa se ohladi i istaložena krutina se filtrira i osuši da nastane naslovni spoj (0,33 g, 45,6 %) kao bijela krutina s talištem 182 °C.

δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H, t), 1,88 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,92 (2H, t), 3,10 (4H, m), 4,15 (3H, s), 4,30 (3H, s), 7,20 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,10 (1H, m).

**Primjer 4:**

(4a) etil 3-etil-1H-pirazolo-5-karboksilat

Etanolna otopina natrij etoksida (21 % mas/mas; 143 ml, 0,39 mol) se uz miješanje dodaje kap po kap ledenoj otopini dietil oksalata (59,8 ml, 0,44 mol) u apsolutnom etanolu (200 ml) ispod dušika i nastala otopina se miješa 15 minuta. Zatim se kap po kap doda butan-2-on (39 ml, 0,44 mol), ukloni se kupelj za hlađenje, reakcijska smjesa se miješa 18 sati pri sobnoj temperaturi i zatim 6 sati pri 40 °C, zatim se ponovno uvede kupelj za hlađenje. Nakon toga, kap po kap se dodaje glacijalna octena kiselina (25 ml, 0,44 mol), nastala otopina se miješa 30 minuta pri 0°C, kap po kap se dodaje hidrazin hidrat (20 ml, 0,44 mol), zatim se reakcijska smjesa ostavi da se ugrije do sobne temperature i održava tako 18 sati, prije nego što se ispari pod sniženim tlakom. Ostatak se razdijeli između diklormetana (300 ml) i vode (100 ml), zatim se organska faza odvoji, ispere s vodom (2 × 100 ml), osuši ($Na_2SO_4$) i koncentrira pod sniženim tlakom da se dobije naslovni spoj (66,0 g).

δ ($CDCl_3$): 1,04 (3H, t), 1,16 (3H, t), 2,70 (2H, q), 4,36 (2H, q), 6,60 (1H, s). LRMS: m/z 169 $(M+1)^+$.

(4b) 3-etil-1H-pirazolo-5-karboksilna kiselina

Vodena otopina natrij hidroksida (10M; 100 ml, 1,0 mol) se uz miješanje dodaje kap po kap suspenziji naslovnog spoja primjera (4a) (66,0 g, 0,39 mol) u metanolu, i nastala otopina se zagrijava pod refluksom 4 sata. Hladna reakcijska smjesa se koncentrira pod sniženim tlakom na ca. 200 ml, razrijedi s vodom (200 ml), i ova smjesa se ispere s toluenom (3 × 100 ml). Nastala vodena faza se zakiseli s koncentriranom kloridnom kiselinom do pH 4, i bijeli precipitat se sakupi i osuši isisavanjem, da se dobije naslovni spoj (34,1 g).

δ ($DMSO_{d6}$): 1,13 (3H, t), 2,56 (2H, q), 6,42 (1H, s).

(4c) 3-etil-4-nitro-1H-pirazolo-5-karboksilna kiselina

Dimeća sulfatna kiselina (17,8 ml) se doda kap po kap ledenoj dimećoj nitratnoj kiselini (16,0 ml) uz miješanje, nastala otopina se zagrije do 50 °C, zatim se dodaje 3-etil-1H-pirazolo-5-karboksilna kiselina u obrocima tijekom 30 minuta dok se temperatura reakcije održava ispod 60 °C. Nastala otopina se zagrijava 18 sati pri 60 °C, pusti se da se ohladi, zatim izlije na led. Naslovni spoj se dobije kao smeđa krutina (64 %).

δ ($DMSO_{d6}$): 1,18 (3H, t), 2,84 (2H, m), 13,72 (1H, s).

(4d) 3-etil-4-nitro-1H-pirazolo-5-karboksamid

Otopina naslovnog spoja primjera (4c) (15,4 g, 0,077 mol) u tionil kloridu (75 ml) se zagrijava pod refluksom 3 sata i zatim se hladna reakcijska smjesa ispari pod sniženim tlakom. Ostatak se azeotropira s tetrahidrofuranom (2 × 50 ml) i nakon toga suspendira u tetrahidrofuranu (50 ml), zatim se otopina uz miješanje hladi ledom i obrađuje plinovitim amonijakom 1 sat. Doda se voda (50 ml) i nastala smjesa se ispari pod sniženim tlakom da nastane krutina, koja, nakon trituriranja s vodom i sušenja isisavanjem, daje naslovni spoj kao bijelu krutinu (90 %).

δ ($DMSO_{d6}$): 1,17 (3H, t), 2,87 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,90 (1H, s). LRMS: m/z 185 $(M+1)^+$.

(4e) 5-etil-4-nitro-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazolo-3-karboksamid (spoj VIIIB)

Cezij karbonat (1,414 kg, 4,34 mol) se doda suspenziji naslovnog spoja iz primjera (4d) (800 g, 4,34 mol) u acetonitrilu (5 l) i smjesa se zagrije do 60 °C. Doda se 2-klormetilpiridin (664,7 g, 5,23 mol) i reakcija se zagrijava pri 70 °C 7 sati, zatim se doda voda (9,5 l) i reakcijska smjesa se ohladi na 10 °C. Granulacijom te smjese se dobije precipitat koji se filtrira i osuši da nastane 3-etil-4-nitro-1-(piridin-2-il)metil-pirazolo-5 -karboksamid (367 g). Filtratu se doda natrij klorid (1,58 kg) i otopina se ekstrahira s etil acetatom (4 × 1,75 l). Sjedinjeni organski ekstrakti se destiliraju da se ukloni približno 10 l otapala, dodaje se toluen (5,6 l) tijekom 35 minuta vrućoj (69-76 °C) otopini i smjesa se ostavi da se ohladi. Nastala suspenzija se granulira pri <10 °C 30 minuta, filtrira, krutina ispere s etil acetatom:toluenom (50:50, 600 ml) i osuši (60 °C), da nastane naslovni spoj (624 g, 52 %) kao svijetlo smeđa krutina.

δ ($DMSO_{d6}$): 1,08 (3H, t), 3,02 (2H, q), 5,53 (2H, s), 7,34 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,52 (1H, d). LRMS: m/z 276 $(M+1)^+$.

(4f) 4-amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazolo-3-karboksamid (spoj IXB)

Smjesa Lindlar katalizatora (2 g) i naslovnog spoja primjera (4e) (20 g, 72,7 mmol) u etanolu (160 ml) se hidrogenira 48 sati pri 345 kPa (50 psi) i 50 °C, zatim ohladi i filtrira. Filtrat se spoji s IMS (industrial methylated spirits) tekućinom od ispiranja (50 ml) filtra, i koncentrira pod sniženim tlakom do volumena od 100 ml. Preostali etanol se ukloni destilacijom, i nadomjesti etil acetatom dok se ne postigne glavna temperatura od 77 °C. Ohlađena smjesa se granulira pri 4 °C, filtrira i osuši da se dobije naslovni spoj (13,17 g, 73 %) kao svijetlo smeđa krutina.

δ ($DMSO_{d6}$): 0,90 (3H, t), 2,54 (2H, q), 4,48 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,89 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,50 (1H, d). LRMS: m/z 246 $(M+1)^+$.

(4g) 2-kloro-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)benzojeva kiselina (spoj VIIB, X=Cl)

2-kloro-5-klorsulfonilbenzojeva kiselina (51,02 g, 0,2 mol) iz primjera (2a) u vodi se ohladi na 5 °C. pH reakcije se podesi na 2,2 pomoću vodenog natrij hidroksida (5M), doda se N-etilpiperazin i podešavanje pH nastavi do 5,5. Reakcijska smjesa se miješa 12 sati pri sobnoj temperaturi. Istaložena krutina se filtrira da se dobije naslovni spoj. Prekristalizacijom naslovnog spoja iz acetona:vode nastaje krutina s talištem 267-269 °C.

δ (DMSO): 1,00 (3H, s), 2,50 (2H,m), 2,60 (4H, m), 3,00 (4H, m), 7,75 (2H, s), 7,95 (1H, s), m/z (Ustanovljeno: 333 $[M+H]^+$, 100 %; $C_{13}H_{18}ClN_2O_4S$ treba imati 333).

(4h) 4-[2-kloro-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)benzamido]-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazolo-3-karboksamid (spoj IIB, X=Cl)

4-amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazolo-3-karboksamid (spoj IXB) (4,02 g, 16,4 mmol) se doda suspenziji 2-kloro-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)benzojeve kiseline (5,0 g, 16,4 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil karbodiimid hidroklorida (3,15 g, 16,4 mmol) i 1-hidroksibenzotriazola (2,22 g, 16,4 mmol) u diklormetanu (50 ml). Reakcija se miješa 48 sati pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa se filtrira i krutina se osuši da nastane naslovni spoj (2,26 g, 24,7 %) kao bijela krutina s talištem 185 °C.

Ustanovljeno: C, 53,26; H, 5,38; N, 17,13. $C_{25}H_{30}ClN_7O_4S$ treba imati C, 53,61; H, 5,40; N, 17,51. δ (DMSO): 0,90 (3H, t), 1,20 (3H, t), 2,30 (2H, q), 2,21 (4H, m), 2,70 (2H, q), 2,95 (4H, m), 5,50 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,20 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,85 (3H, m), 7,93 (1H, s), 8,55 (1H, d), 9,92 (1H, s). m/z (Ustanovljeno: 560,1835 ($[M+H]^+$, 65 %), $C_{25}H_{31}ClN_7O_4S$ treba imati 560,184677).

(4i) 1-etil-4-{3-[3-etil-6,7-dihidro-7-okso-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-4-propoksifenil sulfonil}piperazin (spoj IB)

Kalij *t*-butoksid (0,90 g, 8,02 mmol) se doda suspenziji naslovnog spoja iz primjera (4h) (1,5 g, 2,68 mmol) u propan-1-olu (10 ml) i smjesa se zagrijava pod refluksom 48 sati. Reakcijska smjesa se ohladi i istaložena krutina se filtrira i osuši da nastane naslovni spoj (1,16 g, 80 %). Prekristalizacijom naslovnog spoja iz metil izobutil ketona se dobije krutina s talištem 95 °C.

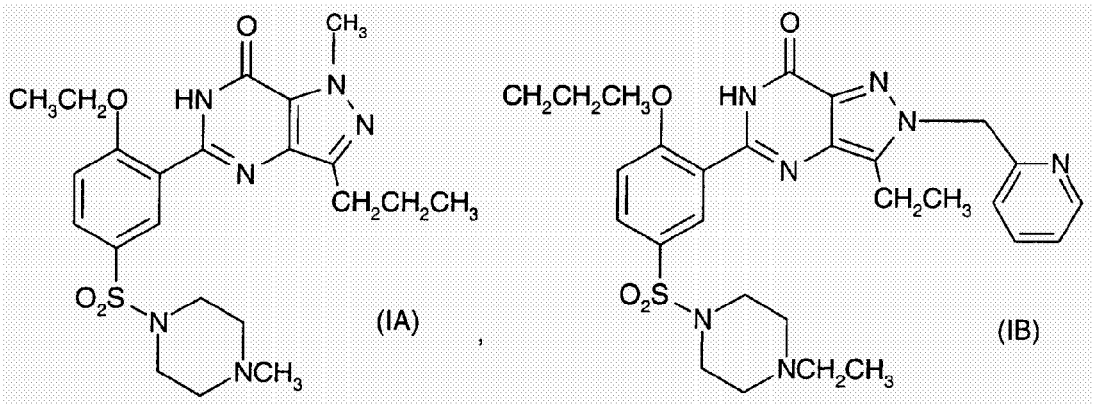
δ ($CDCl_3$): 1,00(3H, t), 1,12 (3H, t), 1,30 (3H, t), 2,02 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,50 (4H, m), 3,10 (6H, m), 4,13 (2H, t), 5,70 (2H, s), 7,20 (3H, m), 7,60 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,80 (1H, m), 10,60 (1H, s). m/z (Ustanovljeno: 566,257068 ($[M+H]^+$, 100 %), $C_{28}H_{36}N_7O_4S$ treba imati 566,257068).

Ispitivanjem uzoraka reakcijske smjese pomoću HPLC, rezultat sugerira da se reakcijski put odvija uglavnom preko međuprodukta IVB.

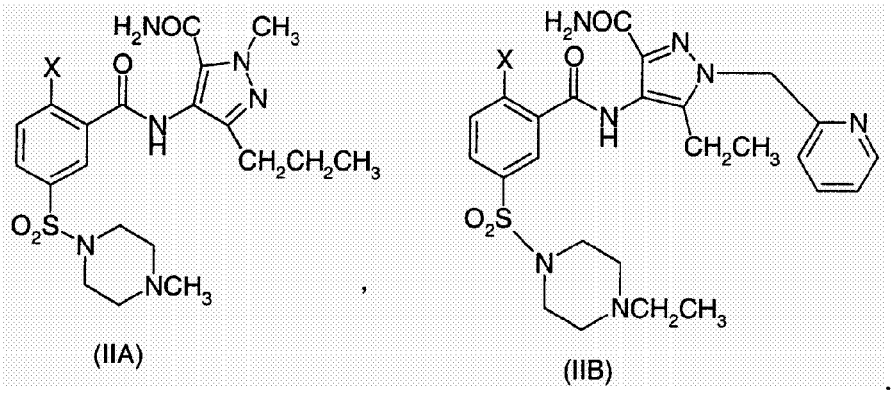
Izum dakle pruža izvanredan postupak, za pripravu spojeva formule I, koji je siguran (čini suvišnom upotrebu karcinogenih alkilirajućih reagensa), ekonomičan je, koristi lako dostupne početne materijale, i koji spaja novu reakciju istiskivanja i zatvaranja prstena u jednoj reakcijskoj posudi.

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za pripravu spojeva formula (IA) i (IB)

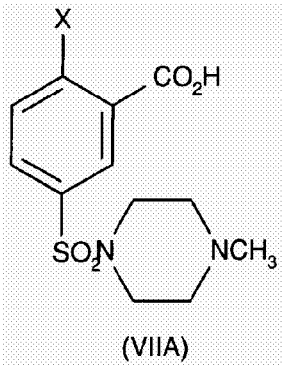



**naznačen time**, što sadrži reakciju spojeva formula (IIA) i (IIB) pojedinačno u prisutnosti $^-OR$, gdje R u slučaju formiranja spoja (IA) je $CH_2CH_3$, i R u slučaju formiranja spoja (IB) je $CH_2CH_2CH_3$, gdje X je odlazeća skupina:



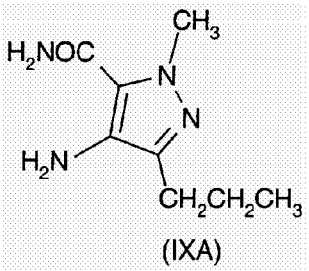

2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što X je odabran iz skupine koju sačinjavaju arilsulfoniloksi, $C_1$-$C_4$ alkilsulfoniloksi, nitro ili halo supstituirani benzensulfoniloksi, $C_1$-$C_4$ perfluoroalkilsulfoniloksi, opcionalno supstituirani aroiloksi, $C_1$-$C_4$ perfluoroalkanoiloksi, $C_1$-$C_4$ alkanoiloksi, halo; diazonij; $C_1$-$C_4$ primarni i sekundarni alkoksi, oksonij, perkloriloksi, kvaterni amonij $C_1$-$C_4$ alkilsulfoniloksi, halosulfoniloksi, halonij i diarilsulfonilamino.
3. Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen time**, što X je halo ili metoksi.
4. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što X je fluoro, kloro ili metoksi.
5. Postupak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što X je fluoro ili kloro.

6. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, što $^-OR$ je prisutan s pomoćnom bazom.
7. Postupak prema zahtjevu 6, **naznačen time**, što pomoćna baza je odabrana iz skupine koju sačinjavaju sterički zasjenjena baza, metalne soli 1-metilpiperazina (naročito za spoj IA), 1-etilpiperazina (naročito za spoj IB), morfolina, metalni hidrid, metalni oksid, metalni karbonat i metalni bikarbonat.
8. Postupak prema zahtjevu 7, **naznačen time**, što sterički zasjenjena baza je metalna sol sterički zasjenjenog alkohola ili amina.
9. Postupak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što metalna sol sterički zasjenjenog alkohola ili amina je odabrana iz skupine koju sačinjavaju sekundarni ili tercijarni $C_4$-$C_{12}$ alkanol, $C_3$-$C_{12}$ cikloalkanol i sekundarni ili tercijarni ($C_3$-$C_8$ cikloalkil)$C_1$-$C_6$ alkanol, N-(sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)-N-(primarni, sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)amin, N-($C_3$-$C_8$ cikloalkil)-N-(primarni, sekundarni ili tercijarni $C_3$-$C_6$ alkil)amin, di($C_3$-$C_8$ cikloalkil)amin ili heksametildisilazan, 1,5-diazabiciklo[4,3,0]non-5-en, 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-en i tercijarni amini kao što je trietilamin.
10. Postupak prema zahtjevu 9, **naznačen time**, što pomoćna baza je metalna sol tercijarnog alkanola.
11. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, što se reakcija izvodi u inertnom otapalu ili ROH ili smjesi oba.
12. Postupak prema zahtjevu 11, **naznačen time**, što otapalo je odabrano iz skupine koju sačinjavaju etanol (za IA), n-propanol (za IB), sekundarni ili tercijarni $C_4$-$C_{12}$ alkanol, $C_3$-$C_{12}$ cikloalkanol, tercijarni $C_4$-$C_{12}$ cikloalkanol, sekundarni ili tercijarni ($C_3$-$C_7$ cikloalkil)$C_2$-$C_6$ alkanol, $C_3$-$C_9$ alkanon, 1,2-dimetoksietan, 1,2-dietoksietan, diglim, tetrahidrofuran, 1,4-dioksan, toluen, ksilen, klorbenzen, 1,2-diklorbenzen, acetonitril, dimetil sulfoksid, sulfolan, dimetilformamid, N-metilpirolidin-2-on, piridin, i njihove smjese.
13. Postupak prema zahtjevu 12, **naznačen time**, što otapalo je odabrano iz skupine koju sačinjavaju etanol (za IA), n-propanol (za IB), tercijarni $C_4$-$C_{12}$ alkanol, tercijarni $C_4$-$C_{12}$ cikloalkanol, tercijarni ($C_3$-$C_7$ cikloalkil)$C_2$-$C_6$ alkanol, $C_3$-$C_9$ alkanon, 1,2-dimetoksietan, 1,2-dietoksietan, diglim, tetrahidrofuran, 1,4-dioksan, toluen, ksilen, klorbenzen, 1,2-diklorbenzen, acetonitril, sulfolan, dimetilformamid, N-metilpirolidin-2-on, piridin, i njihove smjese.
14. Postupak prema zahtjevu 13, **naznačen time**, što otapalo je etanol (za IA) ili propanol (za IB).
15. Postupak za pripravu spoja formule (IA) i (IB) prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, što sadrži reakciju spoja formule (IIA) i (IIB) pojedinačno sa ZOR, ili sa ROH i pomoćnom bazom kako je ranije definirano ili sa ZOR i pomoćnom bazom, gdje ZOR je sol OR, i Z je kation.
16. Postupak prema zahtjevu 15, **naznačen time**, što spoj (IA) nastaje reakcijom spoja (IIA):
    a) s etanolom i pomoćnom bazom, opcionalno u inertnom otapalu; ili
    b) sa ZOEt i pomoćnom bazom u etanolu ili inertnom otapalu ili oba; ili
    c) sa ZOEt i etanolom ili inertnim otapalom ili oba.
17. Postupak prema zahtjevu 15, **naznačen time**, što spoj (IB) nastaje reakcijom spoja (IIB):
    d) s propanolom i pomoćnom bazom, opcionalno u inertnom otapalu (kako je ranije definirano); ili
    e) sa ZOPr i pomoćnom bazom, u propanolu ili inertnom otapalu ili oba; ili
    f) sa ZOPr i propanolom ili inertnim otapalom ili oba.
18. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, što spoj formule (IIA) se pripravlja spajanjem spoja formule (VIIA)



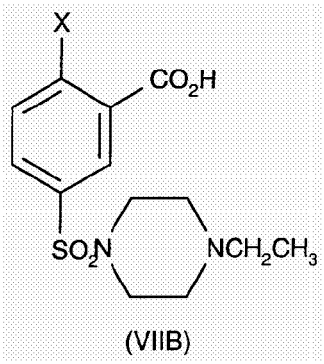
(VIIA)

sa spojem formule (IXA)



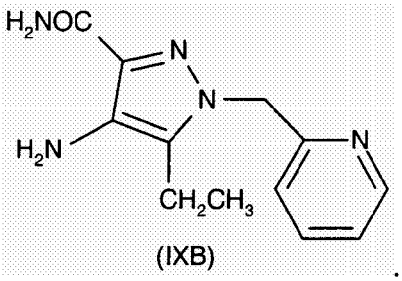
(IXA)

i spoj formule (IIB) se pripravlja spajanjem spoja formule (VIIB)



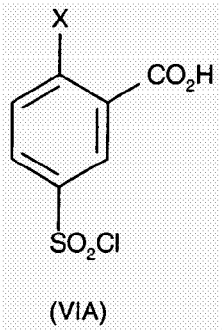

(VIIB)

sa spojem formule (IXB)




(IXB).

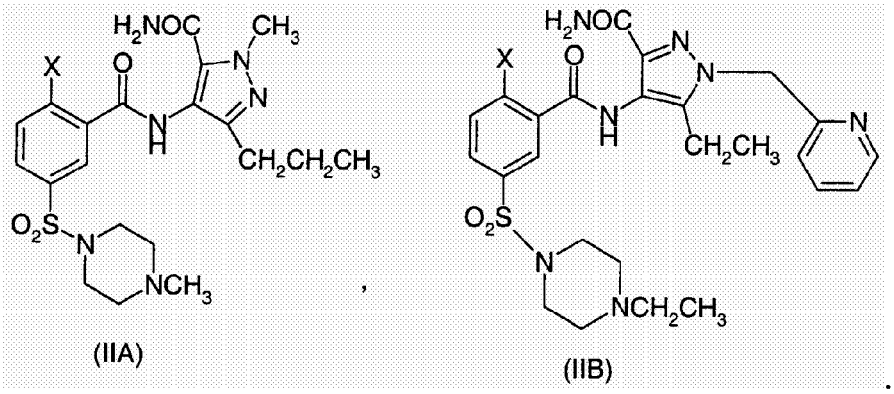
19. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, što spoj formule (VIIA) nastaje spajanjem spoja formule (VIA) s N-metilpiperazinom




(VIA);

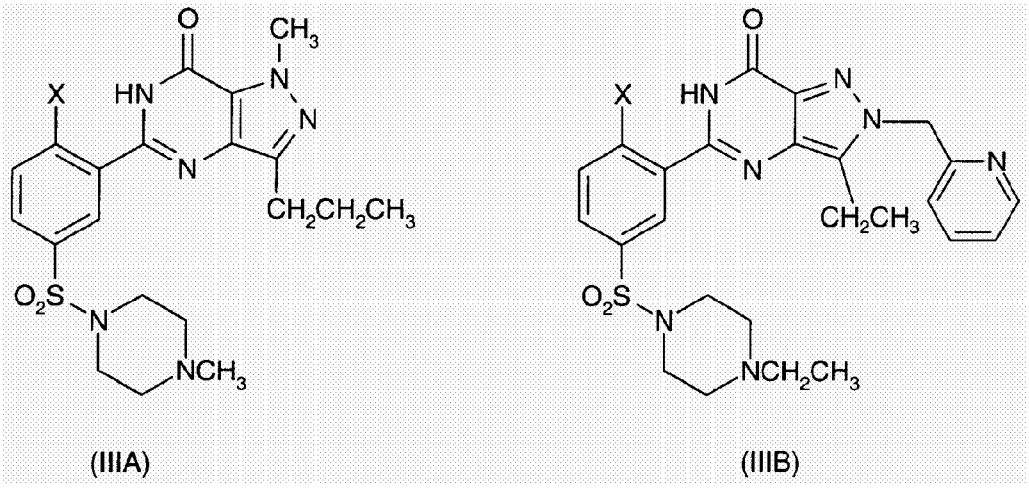
i spoj formule (VIIA) nastaje spajanjem spoja formule (VIA) s N-etilpiperazinom.

20. Spojevi, **naznačeni time**, što imaju formule (IIA) i (IIB):




(IIA) (IIB).

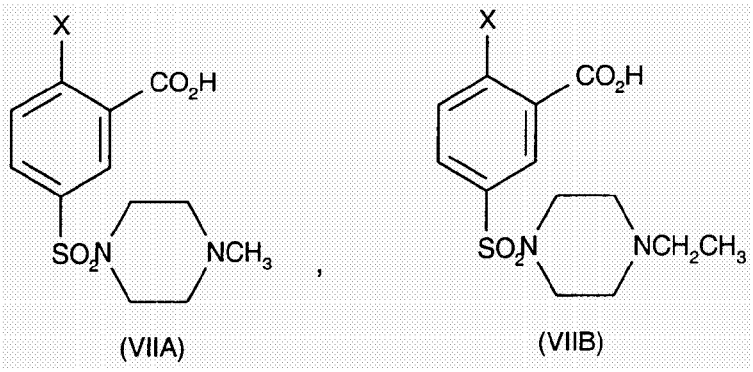
21. Spojevi, **naznačeni time**, što imaju formule (IIIA) i (IIIB):



(IIIA) (IIIB)

gdje X je kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva od 1 do 5.

22. Spojevi, **naznačeni time**, što imaju formule (VIIA) i (VIIB):



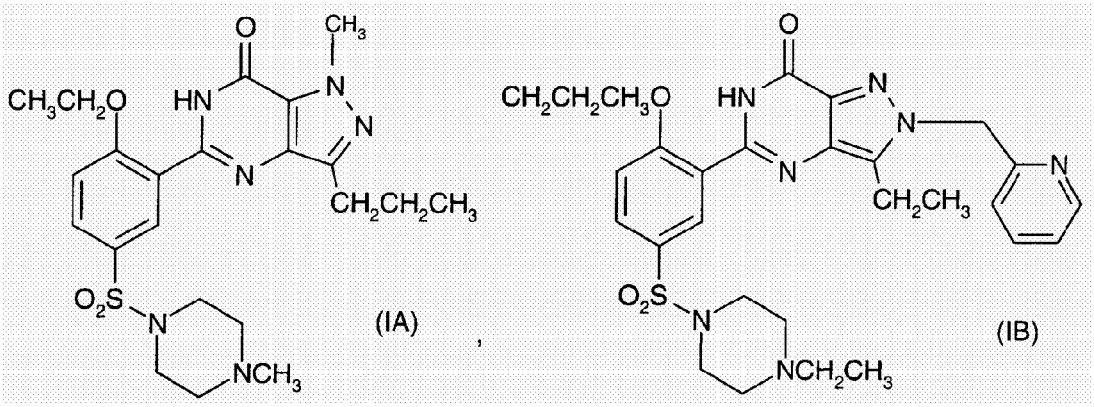
(VIIA) , (VIIB)

gdje X je kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva od 1 do 5.

23. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva od 20 do 22, **naznačen time**, što X je odabran iz skupine koju sačinjavaju fluoro, kloro i metoksi.

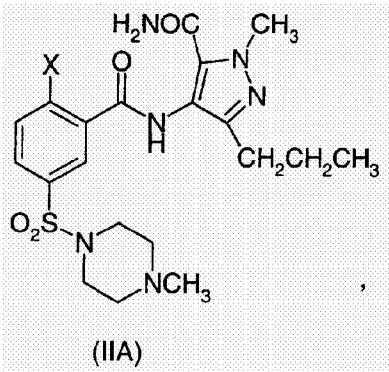
## SAŽETAK

Pružen je postupak za pripravu spojeva formula (IA) (sildenafil/Viagra™) i (IB)



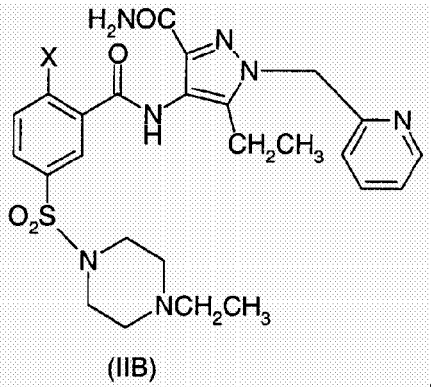
(IA) , (IB)

koji sadrži reakciju spojeva formula (IIA) i (IIB) pojedinačno u prisutnosti $^-OR$, gdje R u slučaju formiranja spoja (IA) je $CH_2CH_3$, i R u slučaju formiranja spoja (IB) je $CH_2CH_2CH_3$, gdje X je odlazeća skupina:


H2NOC
CH3
X
O
N
H
N
N
CH2CH2CH3
O2S
N
NCH3

(IIA)

,


H2NOC
N
X
O
N
N
H
CH2CH3
N
O2S
N
NCH2CH3

(IIB)

.