

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107892 A

7(51) C 07 D 487/04

//(C 07 D 487/04,

253:00, 235:00)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107892

(22) Заявено на 09.06.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10063108 (32) 18.12.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(71) Заявител(и):

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
LEVERKUSEN (DE)

(72) Изобретател(и):

Marc Nowakowski
Reinhold Gehring
Werner Heilmann, Wuppertal
Karl-Heinz Wahl, Odenthal (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/EP2001/014239, 05.12.2001

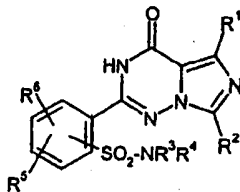
(87) № и дата на PCT публикация:

WO2002/050076, 27.06.2002

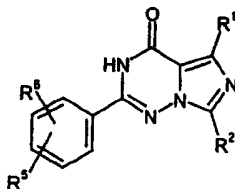
(62) Разделена заявка от рег. №

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СУЛФОНАМИД-ЗАМЕСТЕНИ ИМИДАЗОТРИАЗИНОНИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на имидазотриазинони, заместени със сулфонамид, с обща формула



По метода съединения с формула



взаимодействат със сярна киселина. Получените вещества след това взаимодействат с тионилхлорид и се превръщат *in situ* в инертен разтворител, като се използва амин, в съединенията съгласно изобретението или в съответните соли, хидрати или N-оксиди.

5 претенции

BG 107892 A

09.08.03

2534/03-ГП

**МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СУЛФОНАМИД- ЗАМЕСТНИ
ИМИДАЗОТРИАЗИНОНИ**

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на имидазотриазинони заместени със сулфонамид.

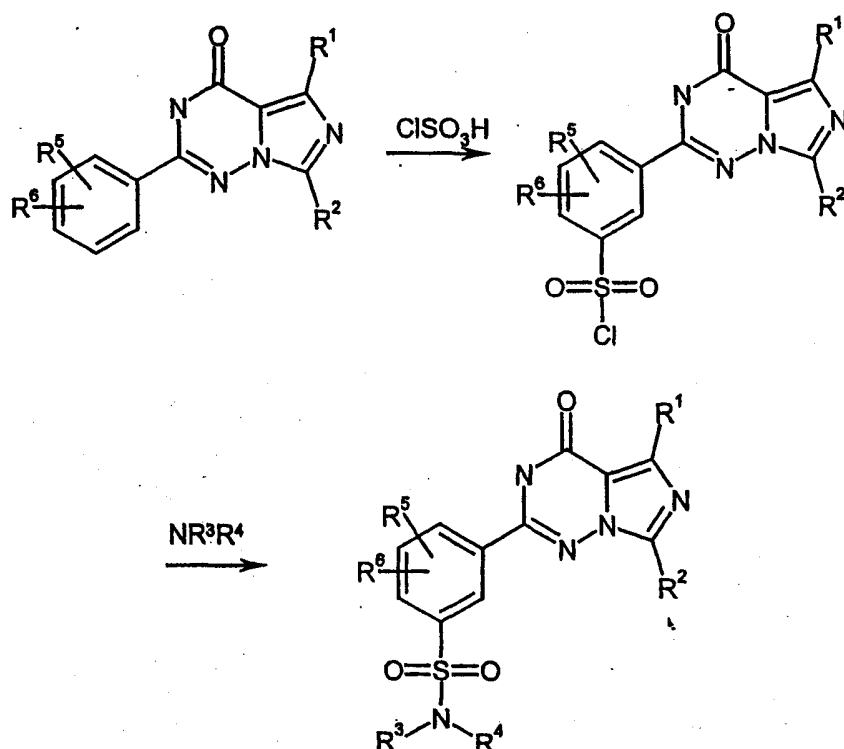
Предшестващо състояние на техниката

Известно е, че съединения, които могат да инхибират фосфодиестеразите, които метаболизират цикличния гуанизин-3',5'-монофосфат (cGMP-PDEs), могат да се използват за лечение на импотентност (срв., например, EP-B 0 702 555; K. Murray, Drugs, News & Perspectives 6 (1993), 150).

Във WO 99/24433, са описани имидазотриазинони, заместени със сулфонамид като силни инхибитори на една или на няколко фосфодиестерази, които метаболизират цикличния гуанизин-3',5'-монофосфат (cGMP-PDEs). Съгласно номенклатурата на Beavo и Reifsnnyder (Trends в Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990), тези cGMP PDEs са фосфодиестеразните изоензими PDE-I, PDE-II и PDE-V.

Съгласно WO 99/24433, описаните имидазотриазинони, заместени със сулфонамид се получават от съответните 2-етоксифенил-заместени имидазотриазинони чрез взаимодействие с хлорсулфонова киселина и следващо взаимодействие с подходящ амин, както е показано със следващата схема (R^1 до R^6 тук имат значенията дадени във WO 99/24433):

09.08.03



При този метод, трябва да се използва високореактивна хлорсулфонова киселина като реактив. При това, получените като междинни съединения имидазотриазинонсулфонил-хлориди са чувствителни към хидролиза, което особено при използване на метода за получаване в индустриален мащаб, може да доведе до значителни колебания в добива.

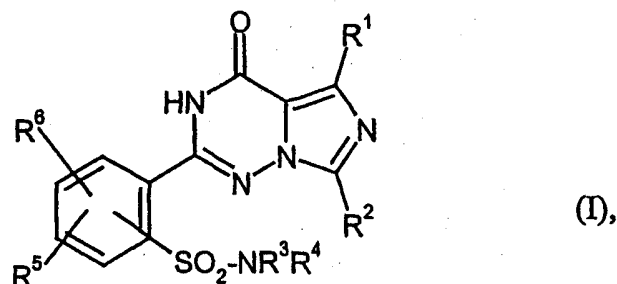
Техническа същност на изобретението

Следователно задача на настоящето изобретение е да се осигури метод за получаване на заместени със сулфонамид имидазотриазинони, при който са избегнати недостатъците на горния метод, извесен от предшестващото ниво на техниката.

Задачата, съгласно настоящето изобретение, се решава с метод, описан в претенция 1. По-специално, в метода на изобретението съгласно претенция 1 се избягва използването

на хлорсулфонова киселина чрез въвеждане на сулфоновата киселина посредством взаимодействие със сярна киселина и следваща реакция с тионилхлорид. При това реакцията с тионилхлорид и следващото взаимодействие с амин се провежда по метод в един съд, така че не е необходимо чувствителното към хидролиза междинно съединение имидазотриазинонсулфоилхлорид да бъде изолирано. По този начин, могат да се изключат колебания в добива, вследствие на частична хидролиза на този междинен етап. В резултат от това предимство, провеждането на метода съгласно изобретението в индустриален мащаб е много по-просто отколкото метода, описан във WO 99/124433.

Методът съгласно изобретението включва получаването на съединения с формулата (I)



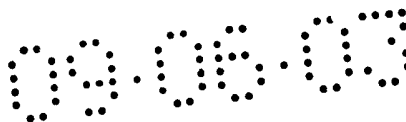
където

R^1 означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

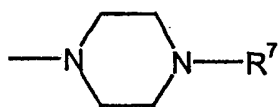
R^2 означава линеен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават линейна или разклонена алкилова верига с до 5 въглеродни атоми, която евентуално е заместена до двукратно еднакво или различно с хидроксид или метокси,

или



R^3 и R^4 , заедно с азотния атом, образуват пиперидинилов, морфолинилов или тиоморфолинилов пръстен или радикал с формулата



където

R^7 означава водород, формил, линеен или разклонен ацил или алкоксикарбонил всеки с до 6 въглеродни атоми, или линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, който евентуално е моно- до дизаместен, еднакво или различно, чрез хидроксид, карбоксил, линеен или разклонен алкокси или алкоксикарбонил всеки с до 6 въглеродни атоми, или означава C_{3-8} -циклоалкил,

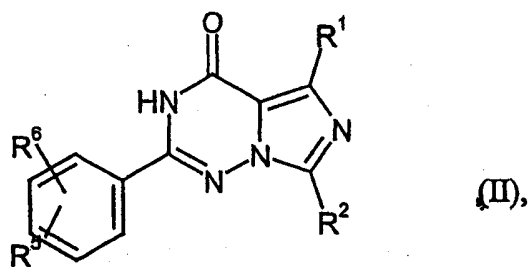
и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместени, еднакво или различно, евентуално и геминално, с хидроксид, формил, карбоксил, линеен или разклонен ацил или алкоксикарбонил всеки с до 6 въглеродни атоми,

и/или хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално заместени с линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, който евентуално е моно- до дизаместен, еднакво или различно, с хидроксид или карбоксил,

и/или хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално заместени с пиперидинил или пиролидинил, свързани чрез N,

R^5 и R^6 са еднакви или различни и означават водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, хидроксид или линеен или разклонен алкокси с до 6 въглеродни атоми,

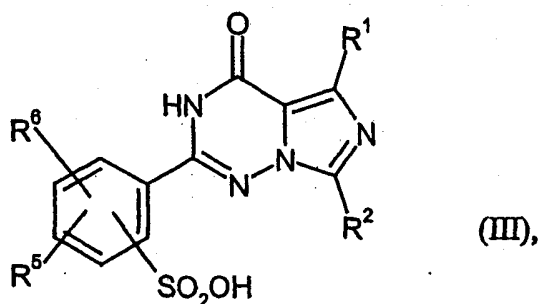
характеризираш се с това, че съединения с формулата (II)



където

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 имат значенията дадени по-горе,

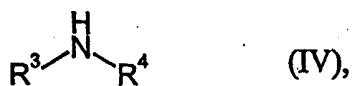
взаимодействат със сярна, киселина при което се получават съединения с формулата (III)



където

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 имат значенията, дадени по-горе,

и след това - с тионилхлорид и така полученият продукт взаимодейства *in situ* в инертен разтворител с амин с формулата (IV)



където

R^3 и R^4 имат значенията, дадени по-горе,

както и евентуално се превръщат в съответните соли, хидрати или N-оксиди.

Съгласно предпочитан вариант на настоящето изобретение, в реактивите и крайния продукт на метода съгласно изобретението

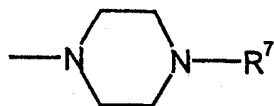
R^1 означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^2 означава линеен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават линейна или разклонена алкилова верига с до 5 въглеродни атоми, която евентуално е заместена до двукратно еднакво или различно с хидроксид или метокси,

или

R^3 и R^4 , заедно с азотния атом, образуват пиперидинил или морфолинил пръстен или радикал с формулата



където

R^7 означава водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидроксид, линеен или разклонен алкокси, всеки с до 4 въглеродни атоми, или означава C_{3-6} -циклоалкил,

и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместен, еднакво или различно, евентуално и геминално, с хидроксид, линеен или разклонен ацил или алкоксикарбонил, всеки с до 4 въглеродни атоми, евентуално с линеен или разклонен алкил с до 4

въглеродни атоми, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидрокси,

R^5 и R^6 са еднакви или различни и означават водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, хидрокси или линеен или разклонен алкокси с до 6 въглеродни атоми.

Съгласно особено предпочитан вариант на настоящето изобретение, в реактивите и крайния продукт на метода съгласно изобретението

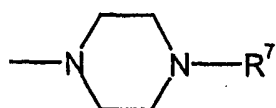
R^1 означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^2 означава линеен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават метил или етил, които са евентуално заместени до двукратно еднакво или различно с хидрокси,

или

R^3 и R^4 , заедно с азотния атом, образуват пиперидинилов или морфолинилов пръстен или радикал с формулата



където

R^7 означава водород, метил или етил, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидрокси, метокси или етокси, или означава циклопентил или циклохексил,

и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместени, еднакво или различно, ако е необходимо също така геминално, с хидрокси, метил или етил,

R^5 и R^6 са еднакви или различни и означават водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, хидроксид или линеен или разклонен алкокси с до 6 въглеродни атоми.

Съгласно особено предпочитан вариант на настоящето изобретение, в реактивите и крайния продукт на метода съгласно изобретението

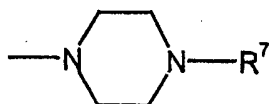
R^1 означава метил или етил,

R^2 означава n-пропил,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават метил или етил, които са евентуално заместени до двукратно еднакво или различно с хидроксид,

или

R^3 и R^4 , заедно с азотния атом, образуват пиперидинов или морфолинов пръстен или радикал с формулата



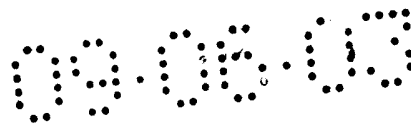
където

R^7 означава водород, метил или етил, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидроксид, метокси или етокси, или означава циклопентил или циклохексил,

и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместен, еднакво или различно, евентуално и геминално, с хидроксид, метил или етил,

R^5 означава водород,

R^6 означава етокси.



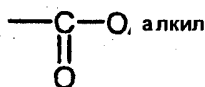
В контекста на настоящето изобретение, заместителите, ако не е посочено друго, имат следните значения:

Алкил тук означава линеен или разклонен въглеводороден радикал с 1 до 6 въглеродни атоми. Като примери могат да се споменат метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, изопентил, хексил, изохексил.

Алкокси означава линеен или разклонен въглеводороден радикал с 1 до 6 въглеродни атоми, свързан чрез кислороден атом. Като примери могат да се споменат метокси, етокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси, изопентокси, хексокси, изохексокси. Термините "алкокси" и "алкилокси" се използват като синоними.

Ацил означава линеен или разклонен нисш алкил с 1 до 6 въглеродни атоми, свързан чрез карбонилна група. Като примери могат да се споменат: ацетил, етилкарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, бутил-карбонил и изобутилкарбонил.

Алкоксикарбонил може да се представи, например, с формулата



Алкил означава линеен или разклонен въглеводороден радикал с 1 до 6 въглеродни атоми. Като примери могат да се споменат следните алкоксикарбонилови радикали: метоксикарбонил, етоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил или изобутоксикарбонил.

Циклоалкил означава циклен въглеводороден радикал с 3 до 8 въглеродни атоми. Предпочитани са циклопропил,

циклопентил и циклохексил. Като примери могат да се споменат циклопентил, циклохексил, циклохептил и циклооктил.

Халоген в контекста на изобретението означава флуор, хлор, бром или йод.

Подходящи разтворители за отделните етапи на метода съгласно изобретението са обичайните органични разтворители, които не се променят при реакционните условия. Те включват предимно етери като диетилов етер, диоксан, тетраhydroфуран, гликолдиметилетер, или въглеводороди като бензен, толуен, ксилен, хексан, циклохексан или нефтени фракции, или халогеновъглеводороди като дихлорометан, трилорометан, тетрахлорометан, дихлороетан, трихлороетан или хлоробензен, или етилацетат, диметилформамид, хексаметилтриамид на фосфорната киселина, ацетонитрил, ацетон, диметоксиетан или пиридин. Възможно е също така използването на смеси от тези разтворители.

Особено се предпочита реакцията на съединенията с формулата (II) със сярна киселина да се провежда без разтворител и последващата реакция в един съд при взаимодействието с тионилхлорид да се провежда за предпочитане без разтворител, а следващото взаимодействие с амина с формулата (IV) - в ксилен.

Реакционната температура в етапите на метода съгласно изобретението може да варира в широки граници. Обикновено се работи в границите от -20°C to 200°C , предимно от 0°C до 70°C .

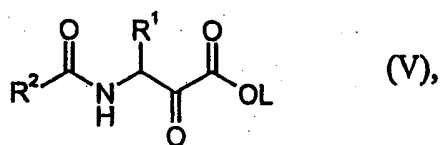
Етапите на метода съгласно изобретението се провежда обикновено при нормално налягане. Възможно е обаче също така те да се провеждат при повишено налягане или при понижено налягане (напр. в границите от 0.5 до 5 bar).

В първия етап на метода съгласно изобретението, сярната киселина се използва в излишък, например в 2- до 20-кратен излишък, предимно в 2- до 10-кратен излишък съответно спрямо 1 mol от съединението с формулата (II).

Във втория етап на метода съгласно изобретението, тионилхлоридът се използва в излишък, например в 2- до 20-кратен излишък, предимно в 5- до 15-кратен излишък, съответно спрямо 1 mol от съединението с формулата (III). Аминът (IV) се използва в еквимоларно количество или в излишък, например в 2- до 10-кратен излишък, предимно в 2- до 5-кратен излишък, съответно спрямо 1 mol от съединението с формулата (III).

Взаимодействието на съединението с формулата (III) с тионилхлорид се провежда за предпочитане в присъствието на каталитични количества основа, като под каталитични количества се разбира значително (например най-малко десеткратно) по-малко количество основа по отношение на реактивите. Подходящи основи са, циклени амини, като например, пиперидин, пиридин, 4-N,N-диметиламинопиридин, или C₁-C₄-алкиламини, като например, триетиламин, или за предпочитане амиди като, например, N,N-диметилформаид или N,N-дибутилформаид. Особено се предпочита N,N-диметилформаид.

Съединенията с формулата (II) могат да се получат, съгласно описанието във WO 99/24433, от съединения с формулата (V)



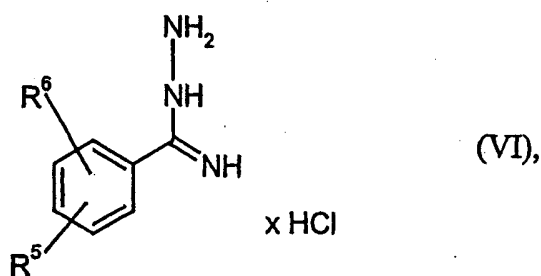
където

R^1 и R^2 имат значенията, дадени по-горе

и

L означава линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

чрез взаимодействие със съединения с общата формула (VI)



където

R^5 и R^6 имат значенията, дадени по-горе.

Това взаимодействие може да се проведе както съгласно описанието във WO 99/24433 в двуетапна реакция в системата етанол и фосфорен окситрихлорид/дихлороетан или за предпочитане съгласно настоящето изобретение в двуетапна реакция като метод в един съд в системите метанол и фосфорен окситрихлорид/оцетна киселина или по-специално за предпочитане - метанол и ацетилхлорид/оцетна киселина.

Подходящи разтворители за тази реакция са обичайните органични разтворители, които не се променят при реакционните условия. Тук предимно се включват етери като диетилов етер, диоксан, тетраhydroфуран, гликолдиметилетер, или въглеводороди като бензен, толуен, ксилен, хексан, циклохексан или нефтени фракции, или халогеновъглеводороди като дихлорометан, трихлорометан, тетрахлорометан, дихлороетан, трихлороетан или хлоробензен, или алкохоли като метанол, етанол, n-пропанол, изопропанол или n-бутанол, или етилацетат, ацетонитрил, ацетон, диметоксиетан или пиридин

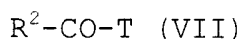
или киселини като оцетна киселина. Възможно е също така използването на смеси от споменатите разтворители. Съгласно настоящето изобретение, за първия етап се предпочитат алкохоли, особено се предпочита метанол, и за втория етап се предпочита или дихлороетан (както е описано във WO 99/24433) или особено се предпочита оцетна киселина.

Реакционната температура при тази реакция обикновено варира в относително широки граници. Обикновено, взаимодействието се провежда в границите от -20°C до 200°C , за предпочитане от 0°C до 70°C .

Тази реакция се провежда обикновено при нормално налягане. Възможно е обаче също така взаимодействието да се провежда при повишено налягане или при понижено налягане (напр. в границите от 0.5 до 5 bar).

Реактивите се използват в тази реакция като сурови вещества. В зависимост от характера на реактивите, те могат да се използват в еквимоларни количества или единият от двата реактива може да се използва в излишък.

Съединенията с формулата (V) са отчасти известни или могат да се получат съгласно WO 99/24433 чрез взаимодействие на съединенията с общата формула (VII)



където

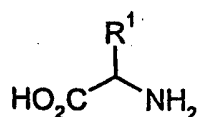
R^2 има значението, дадено по-горе

и

T означава халоген, за предпочитане хлор,

най-напред със съединения с общата формула (VIII)

09.05.03

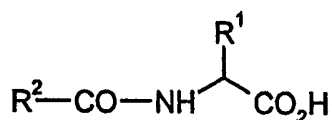


(VIII),

където

R^1 има значението, дадено по-горе

евентуално в инертни разтворители, евентуално в присъствието на основа и/или триметилсилилхлорид, в съединенията с общата формула (IX)

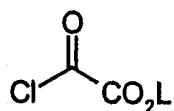


(IX),

където

R^1 и R^2 имат значенията, дадени по-горе,

и накрая взаимодействие със съединението с формулата (X)



(X),

където

L има значението, дадено по-горе,

в инертни разтворители, евентуално в присъствието на основа.

Подходящи разтворители за отделните етапи на метода са обичайните органични разтворители, които не се променят при реакционните условия. Тук предимно се включват етери като диетилов етер, диоксан, тетраhydroфуран, гликолдиметилетер, или въглеводороди като бензен, толуен, ксилен, хексан, циклохексан или нефтени фракции, или халогеновъглеводороди като дихлорометан, трилорометан, тетрахлорометан, дихлороетан, трихлороетан или хлоробензен, или етилацетат, диметилформамид, хексаметилфосфортриамид, ацетонитрил,

ацетон, диметоксиетан или пиридин. Възможно е също така да се използват смеси от споменатите разтворители.

Особено се предпочита за първия етап, взаимодействието на съединението с формулата (VII) със съединението с формулата (VIII), да се проведе в дихлорометан или взаимодействието да се проведе без инертен разтворител, при което взаимодействието се провежда в присъствието на основа, за предпочитане в хидроксид на алкален метал или хидроксид на алалоземен метал, особено се предпочита разтвор на натриев хидроксид като разтворител.

Особено се предпочита за втория етап, взаимодействието на съединението с формулата (IX) със съединението с формулата (X), да се проведе в смес от тетраhydroфуран и пиридин.

Подходящи основи са обикновено циклени амини, като например, пиперидин, пиридин, диметиламинопиридин или C₁-C₄-алкиламини, като например, триетиламин. Предпочитат се триетиламин, пиридин и/или диметиламинопиридин.

Основата обикновено се използва в количество от 1 до 5 mol еквивалента, за предпочитане 1 до 3 mol еквивалента спрямо реактивите.

Реакционната температура обикновено може да варира в относително широки граници. Обикновено, взаимодействието се провежда в границите от -20° C до 200° C, за предпочитане от 0° C до 100° C.

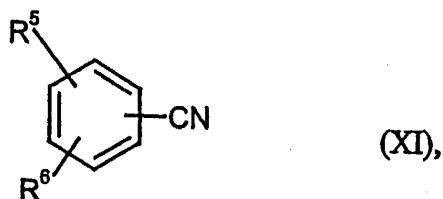
Съединенията с формулите (VII), (VIII) и (X) са известни или могат да се получат по известни методи, например съгласно методите, описани във WO 99/24433.

В зависимост от характера на реактивите, съединенията с формулите (VII) и (VIII) се използват в еквимоларни

количества или единият от двата реактива се използва в излишък.

В зависимост от характера на реактивите, съединенията с формулите (IX) и (X) се използват в еквимоларни количества или единият от двата реактива се използва в излишък. Съединението с формулата (X) се използва за предпочитане в 1.5- до 5-кратен излишък.

Съединенията с формулата (VI) могат да се получат по различни начини. Например, те могат да се получат съгласно WO 99/24433 чрез взаимодействие на съединения с общата формула (XI)



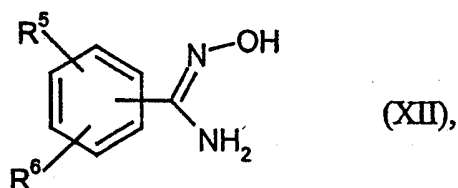
където

R^5 и R^6 имат значенията, дадени по-горе,

с амониев хлорид в толуен и в присъствието на триетилалуминий 1 хексан в температурни граници от -20°C до стайна температура, за предпочитане при 0°C и нормално налягане, и полученият амидин взаимодейства, евентуално *in situ*, с хидразинхидрат.

Съединенията с общата формула (XI) са известни или могат да се получат съгласно обичайни методи. Например, съгласно WO 99/24433, те могат да се получат от съответните фенолови производни чрез етерификация. Възможно е обаче и взаимодействието на съответните бензамиди в инертен органичен разтворител като толуен с тионилхлорид при загряване до например, $50-100^{\circ}\text{C}$, за предпочитане $70-100^{\circ}\text{C}$, при което се получават съединенията с формулата (XI).

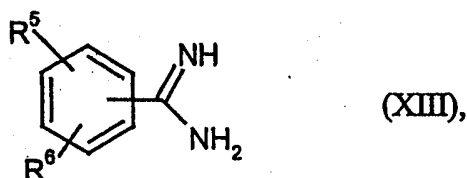
Алтернативно, съединенията с формулата (VI), обаче, могат да се получат също чрез взаимодействие на съединенията с формулата (XI) в присъствието на основа в инертен органичен разтворител с хидроксиламин хидрохлорид, при което се получават съединенията с формулата (XII)



където

R^5 и R^6 имат значенията, дадени по-горе,

и след това взаимодействие с редуциращо средство в органичен разтворител, при което се получават съединенията с формулата (XIII)

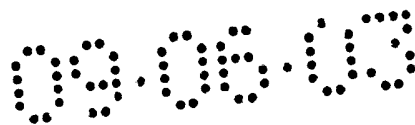


където

R^5 и R^6 имат значенията, дадени по-горе,

които след това могат да реагират с хидразинхидрат, евентуално *in situ*, при което се получават съединенията с формулата (VI).

Подходящи разтворители за тези реакции са обичайните органични разтворители, които не се променят при реакционните условия. Към тях спадат за предпочитане алкохоли като метанол, етанол или изо-пропанол, етери като диетилов етер, диоксан, тетраhydroфуран, гликолдиметилетер,



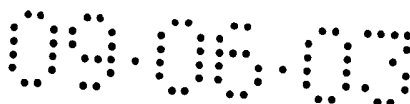
или въглеводороди като бензен, толуен, ксилен, хексан, циклохексан или нефтени фракции, или халогеновъглеводороди като дихлорометан, трихлорометан, тетрачлорометан, дихлороетан, трихлороетан или хлоробензен, или етил ацетат, диметилформаид, хексаметилфосфораид, ацетонитрил, ацетон, диметоксиетан или пиридин или оцетна киселина. Възможно е също така да се използват смеси от споменатите разтворители.

Взаимодействието на съединенията с формулата (XI), при което се получават съединенията с формулата (XII) се провежда за предпочитане в изопропанол. Взаимодействието на съединенията с формулата (XII), при което се получават съединенията с формулата (XIII) се провежда особено за предпочитане в оцетна киселина. Взаимодействието на съединението с формулата (XIII) с хидразинхидрат се провежда особено за предпочитане в метанол.

Тези реакции обикновено се провеждат при нормално налягане. Възможно е обаче също така да се работи при повишено налягане или при понижено налягане (напр. в границите от 0.5 to 5 bar).

Реакционната температура може обикновено да варира в относително широки граници. Обикновено, взаимодействието се провежда в границите от -20°C до 200°C , за предпочитане от 0°C до 100°C .

Взаимодействието на съединенията с формулата (XI), при което се получават съединенията с формулата (XII) се провежда в присъствието на основа. Подходящи основи са, по-специално, циклени амини, като например, пиперидин, пиридин, диметиламинопиридин или $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкиламини, като например, триетиламин. Триетиламин се предпочита. Основата се прилага обикновено в количество от 1 mol до 4 mol, съответно спрямо 1 mol от съединението с формулата (XI).



Взаимодействието на съединенията с формулата (XII), при което се получават съединенията с формулата (XIII) може да се проведе като се използват обичайни редуциращи средства за такива реакции при условия, известни на специалиста. Съгласно изобретението, се предпочита хидриране в присъствието на катализатор като паладий върху въглен в оцетна киселина.

В зависимост от характера на реактивите, съединенията с формулата (XI) и хидроксиламин хидрохлорид или съединенията с формулата (XIII) и хидразинхидрат се използват в еквимоларни количества или хидроксиламин хидрохлоридът или хидразинхидратът се използва в излишък.

Съединенията съгласно изобретението са инхибитори на PDEs, метаболизиращи cGMP и вече са описани във WO 99/24433.

Настоящото изобретение е представено по-подробно по-долу с помощта на неограничаващи предпочитани примери и сравнителни примери. Ако не е посочено друго, всички количествени данни се отнасят до тегловни проценти.

Примери за изпълнение на изобретението

$^1\text{H-NMR}$ спектрите (ЯМР-спектри) се измерват при стайна температура като се използва спектрометър на Bruker WP-200 SY. Като разтворители се използват деутериран диметилсулфоксид или деутерохлороформ, съдържащ тетраметилсилан като вътрешен стандарт (ако не е отбелязано друго).

MS спектри (маспектри) се измерват като се използват спектрометрите M 40 на фирмата AMD и API 150 на фирмата PE/SCIEX. Дава се относителният интензитет на сигнала (в процент спрямо базисния пик).

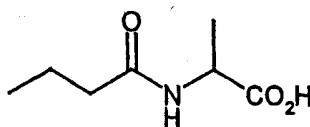
09.08.03

HPLC анализ (високоэффективна течна хроматография) се записва с уред HP 1090 на фирмата Hewlett Packard. Точните условия са дадени в съответните примери за изпълнение.

Исходни съединения

Пример I: Получаване на 2-(2-етоксифенил)-5-метил-7-пропил-3Н-имидазо-[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он

Ia) Получаване на 2-бутириламинопропионова киселина



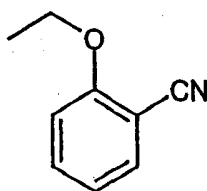
Разтвор на 100 kg D,L-аланин във воден разтвор на натриев хидроксид взаимодейства на студено със 119 kg бутирилхлорид. След добавяне на бутилацетат, сместа се подкислява със солна киселина, органичната фаза се отделя и водната фаза се реекстрахира. Органичната фаза се суши чрез азеотропна дестилация. Кристалното вещество се изолира, измива се с бутилацетат и се суши.

Добив: 132.6 kg (68%)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 0.8 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.5 (m, 2H), 2.1 (t, 2H), 4.2 (q, 1H), 8.1 (d, NH), 12.0-12.7 (s, COOH)

MS: 336 ($2\text{M}+\text{NH}_4$, 40), 319 ($2\text{M}+\text{H}$, 15), 177 ($\text{M}+\text{NH}_4$, 100), 160 ($\text{M}+\text{H}$, 20)

Ib) Получаване на 2-етоксибензонитрил



09.06.03

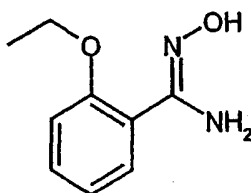
260 kg тионилхлорид се добавят при 85-95° C към суспензия от 250 kg на 2-етоксибензамид в толуен при дозиране. Реакционната смес се бърка на топло. След това тионилхлорид и толуен се дестилират под вакуум. Продуктът се използва в следващия етап като сурово вещество.

Добив: 228.5 kg (сурово вещество)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1.45 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.0 (m, 2H, фенил), 7.5 (m, 2H, фенил)

MS: 312 (2M+NH₄, 35), 165 (M+NH₄, 100), 147 (5)

Is) Получаване на 2-етокси-N-хидроксибензамидин



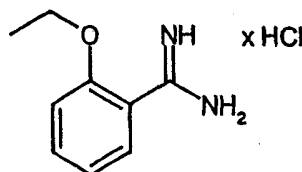
111 kg 2-Етоксibenзонитрил (сурово вещество) от Пример Ib се загряват под обратен хладник със 164 l триетиламин и 73 kg хидроксиламин хидрохлорид в изопропанол. Реакционната смес се смесва с вода и се охлажда. Кристалното вещество се изолира, измива се и се използва в следващия етап като влажен продукт.

Добив: 92.6 kg (влажен продукт)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1.35 (t, 3H), 4.1 (q, 2H), 5.6 (s, 2H), 6.9-7.4 (4H, фенил), 9.4 (s, 1H, OH)

MS: 361 (2M+H, 30), 198 (M+NH₄, 30), 181 (M+H, 100)

Id) Получаване на 2-етоксибензамидин хидрохлорид



09.06.03

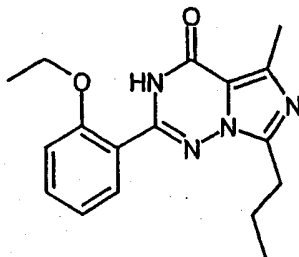
135 kg 2-етокси-N-хидроксибензамидин (влажен продукт) от Пример Ic се хидрират при 50-60° C в оцетна киселина като се използва катализатор паладий върху въглен. За преработката, реакционната смес за хидриране се освобождава от катализатора, обработва се със солна киселина и се концентрира. Остатъчната оцетна киселина и вода се отстраняват чрез азеотропна дестилация с толуен. Кристалното вещество се изолира и се суши под вакуум.

Добив: 136.4 kg

¹H-NMR: 1.35 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.1-7.7 (m, 4H, фенил), 9.1-9.4 (2xs, 3H), 10.5-10.7 (s, 1H)

MS: 329 (2M+H, 10), 165 (M+H, 100)

Ie) Получаване на 2-(2-етоксифенил)-5-метил-7-пропил-3H-имидазо[5,1-f][1,2,4]-триазин-4-он



231 kg 2-Бутириламинопропионова киселина от Пример Ia се смесват в тетраhydroфуран с 341 kg пиридин, каталитични количества 4-N,N-диметиламинопиридин и 392 kg етил хлорооксалат и се бърка при загряване под обратен хладник. Реакционната смес се разтваря в етилацетат, измива се с вода и етилацетатната фаза се концентрира. Дестилационният остатък се разтваря в метанол и взаимодейства със следващия разтвор.

192 kg 2-етоксибензамидин хидрохлорид от Пример Id се смесват в метанол с 47.5 kg хидразинхидрат и сместа се бърка при стайна температура. Разтворът се обединява с по-горе

09.06.03

приготвения разтвор на 2-бутириламино-1-етокси-карбонилпропенил етилоксалат. Така получената реакционната смес се бърка при загряване под обратен хладник. Метанолът се отстранява чрез дестилация и се заменя с оцетна киселина.

Опция А:

Добавят се 138.6 kg фосфорен оксихлорид и се бърка на топло. Оцетната киселина се дестилира под вакуум. Остатъкът се смесва с вода и дихлорометан или евентуално с метил изобутил кетон и се прави неутрален с натриева основа. Органичната фаза се концентрира, и остатъкът се разтваря в ацетон и кристализира при охлаждане. Кристалното вещество се изолира, измива се и се суши.

Опция В:

Най-малко 190 kg ацетилхлорид се прибавят и се бърка на топло. Оцетна киселина се дестилира под вакуум. Дестилационният остатък се смесва с ацетон и вода, и продуктът кристализира при неутрализиране с натриева основа. Продуктът се изолира, измива се и се суши.

Добив: 90-160 kg

$^1\text{H-NMR}$: δ =1.0 (t, 3H), 1.6 (t, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.3 (t, 2H), 4.3 (q, 2H), 7.0-8.2 (Ar, 4H), 10.3 (CONH, 1H)

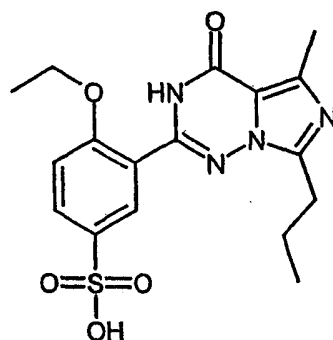
MS: 313 (M+H, 100), 149 (25), 151 (40), 121 (15)

HPLC: кромазил C-18-фаза, неутрален фосфатен буфер, ацетонитрил, 233 nm, линеен градиент от 30% ацетонитрил - >80% ацетонитрил (30 мин.): 99 площ % (R_t 19.1)

Примери за получаване

Пример 1a: 4-етокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дихидро-имидазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-ил) бензенсулфонова киселина

09.06.03



194 kg 2-(2-етоксифенил)-5-метил-7-пропил-3Н-имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-он от Пример 1е взаимодействат с 504 kg концентрирана сярна киселина. Реакционната смес се изсипва във вода, изстудява се, и кристалното вещество се изолира и се суши под вакуум. Добив: 195.2 kg

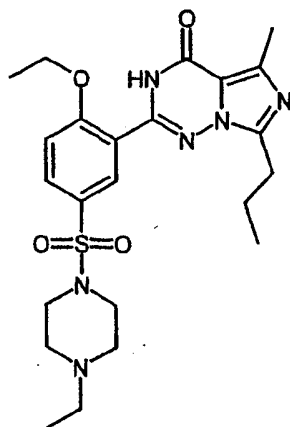
¹H-NMR: δ = 0.95 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 4.1 (q, 2H), 7.15 (Ar, 1H), 7.75 (m, 2H), 12.3 (SO₂OH)

MS: 393 (M+H, 100), 365 (25), 151 (40)

HPLC: X-Terra C-18-фаза, водна фосфорна киселина, ацетонитрил, 242 nm, линеен градиент от 10% ацетонитрил - >90% ацетонитрил (20 мин.): 98 площ % (R_t 9.2)

Пример 1b): 2-[2-етокси-5-(4-етилпиперазин-1-сулфонил)-фенил]-5-метил-7-пропил-3Н-имидазо[5,1-*f*][1,2,4]-триазин-4-он

09.06.03



22.5 kg 4-етокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дихидро-имидазо[5,1-f][1,2,4]-триазин-2-ил) бензенсулфонова киселина от Пример 1а взаимодействат с 74 kg тионилхлорид и каталитични количества диметилформамид докато престане отделянето на газ. Многократно към реакционната смес се прибавя ксилен и тионилхлоридът се дестилира. Към суспензията се добавят 15.1 kg N-етилпиперазин и се бърка. След добавяне на вода, се регулира до pH 1 при използване на солна киселина, и фазите се разделят. Водната фаза се смесва с ацетон и се прави неутрално при добавяне на натриева основа. Сместа се охлажда и кристалното вещество се изолира, измива се и се суши под вакуум.

Добив: 26.1 kg

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1.0 (2xt, 6H), 1.6 (t, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.45 (q, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.0 (t, 2H), 3.1 (m, 4H), 4.35 (q, 2H), 7.15 (Ar, 1H), 7.9 (Ar, 1H), 8.4 (Ar, 1H), 9.8 (CONH)

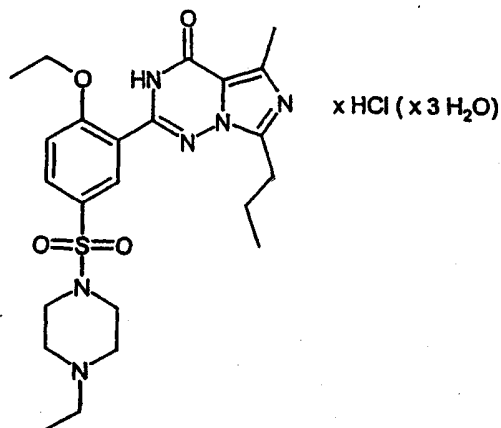
MS: 489 (M+H, 100), 345 (10), 313, (10), 285 (10), 113 (20)

HPLC: X-Terra C-18-фаза, неутрален фосфатен буфер, ацетонитрил, 242 nm, линейен градиент от 20% ацетонитрил - >75% ацетонитрил (20 мин.): 98 площ % (R_t 16.3)

1с) 2-[2-етокси-5-(4-етилпиперазин-1-сулфонил)фенил]-5-

09.06.03

метил-7-пропил-3Н-имидазо[5,1-*f*][1,2,4-*b*]триазин-4-он
хидрохлорид трихидрат



22.5 kg 2-[2-етокси-5-(4-етилпиперазин-1-сулфонил)-
фенил]-5-метил-7-пропил-3Н-имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-он
от Пример 1b се разтварят в 5.1 kg концентрирана солна
киселина и ацетон/вода (12:1 v/v) на топло. Бистрият разтвор
се филтрува горещ и кристализира при охлаждане и внасяне на
кристални зародиши. Кристалното вещество се изолира, измива
се и се суши под вакуум при около 30° C и около 300 mbar.
Добив: 25.4 kg

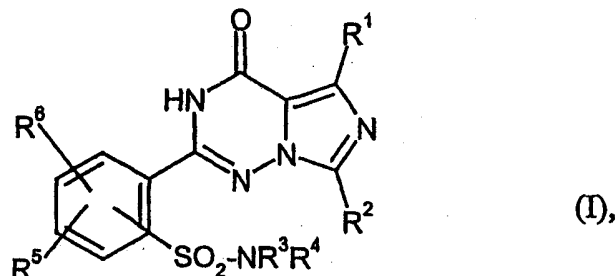
Т.т. (DSC): 192° C.

HPLC: X-Terra C-18-фаза, неутрален фосфатен буфер,
ацетонитрил, 242 nm, линеен градиент от 20% ацетонитрил -
>75% ацетонитрил (20 мин.): 99 площ % (R_t 16.3)

03.06.03

Патентни претенции

1. Метод за получаване на съединения с формулата I



където

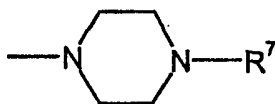
R^1 означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^2 означава линеен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават линейна или разклонена алкилова верига с до 5 въглеродни атоми, която евентуално е заместена до двукратно еднакво или различно с хидроксид или метокси,

или

R^3 и R^4 , заедно с азотния атом, образуват пиперидинил, морфолинил или тиоморфолинил пръстен или радикал с формулата



където

R^7 означава водород, формил, линеен или разклонен ацил или алкоксикарбонил, всеки с до 6 въглеродни атоми, или линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, който евентуално е моно- до дизаместен, еднакво или различно, чрез хидроксид, карбоксил, линеен или разклонен алкоксид или

алкоксикарбонил всеки с до 6 въглеродни атоми, или означава C_{3-8} -циклоалкил,

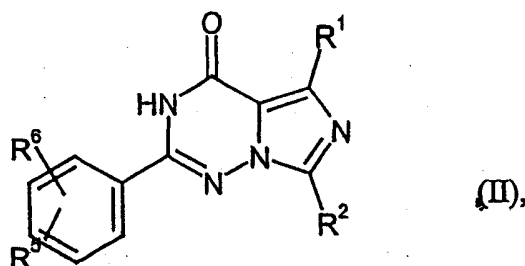
и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместени, еднакво или различно, евентуално и геминално, с хидрокси, формил, карбоксил, линеен или разклонен ацил или алкоксикарбонил, всеки с до 6 въглеродни атоми,

и/или хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално заместени с линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, който евентуално е моно- до дизаместен, еднакво или различно, с хидрокси или карбоксил,

и/или и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално заместени с пиперидинил или пиролидинил свързани чрез N,

R^5 и R^6 са еднакви или различни и означават водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, хидрокси или линеен или разклонен алкокси с до 6 въглеродни атоми,

характеризираш се с това, че съединения с формулата (II)

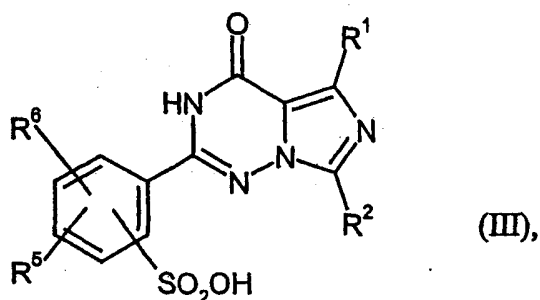


където

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 имат значенията, дадени по-горе,

взаимодействат със сярна киселина, при което се получават съединения с формулата (III)

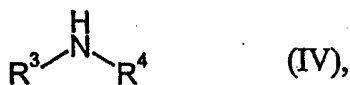
09.06.03



където

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 имат значенията, дадени по-горе,

и след това - с тионилхлорид и така полученият продукт
взаимодейства *in situ* в инертен разтворител с амин с
формулата (IV)



където

R^3 и R^4 имат значенията, дадени по-горе,

както и евентуално се превръщат в съответните соли, хидрати
или N-оксиди.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това,
че

R^1 означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4
въглеродни атоми,

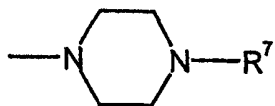
R^2 означава линеен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават линейна или
разклонена алкилова верига с до 5 въглеродни атоми, която
евентуално е заместена до двукратно еднакво или различно с
хидрокси или метокси,

09.05.03

или

R^3 и R^4 , заедно с азотния атом, образуват пиперидинилов или морфолинилов пръстен или радикал с формулата



където

R^7 означава водород, линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидроксид, линеен или разклонен алкокси всеки с до 4 въглеродни атоми, или означава C_{3-6} -циклоалкил,

и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместен, еднакво или различно, евентуално и геминално, с хидроксид, линеен или разклонен ацил или алкоксикарбонил, всеки с до 4 въглеродни атоми, евентуално с линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидроксид,

R^5 и R^6 са еднакви или различни и означават водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, хидроксид или линеен или разклонен алкокси с до 6 въглеродни атоми.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че

R^1 означава водород или линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

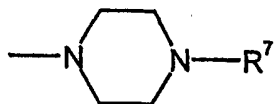
R^2 означава линеен алкил с до 4 въглеродни атоми,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават метил или етил, които са евентуално заместени до двукратно еднакво или различно с хидроксид,

09.06.03

или

R^3 и R^4 , заедно с азотния атом, образуват пиперидинилов или морфолинилов пръстен или радикал с формулата



където

R^7 означава водород, метил или етил, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидрокси, метокси или етокси, или означава циклопентил или циклохексил,

и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместен, еднакво или различно, евентуално и геминално, с хидрокси, метил или етил,

R^5 и R^6 са еднакви или различни и означават водород, линеен или разклонен алкил с до 6 въглеродни атоми, хидрокси или линеен или разклонен алкокси с до 6 въглеродни атоми.

4. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че

R^1 означава метил или етил,

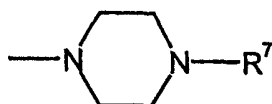
R^2 означава n-пропил,

R^3 и R^4 са еднакви или различни и означават метил или етил, които са евентуално заместени до двукратно еднакво или различно с хидрокси,

или

R^3 и R^4 заедно с азотния атом, образуват пиперидинилов или морфолинилов пръстен или радикал с формулата

09.06.03



където

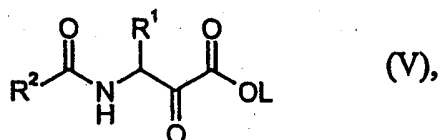
R^7 означава водород, метил или етил, който евентуално е моно- или дизаместен, еднакво или различно, с хидрокси, метокси или етокси, или означава циклопентил или циклохексил,

и хетероциклите, споменати при R^3 и R^4 , образувани заедно с азотния атом, са евентуално моно- или дизаместен, еднакво или различно, евентуално също така геминално, с хидрокси, метил или етил,

R^5 означава водород,

R^6 означава етокси.

5. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединенията с формулата (II) се получават чрез взаимодействие на съединенията с формулата (V)



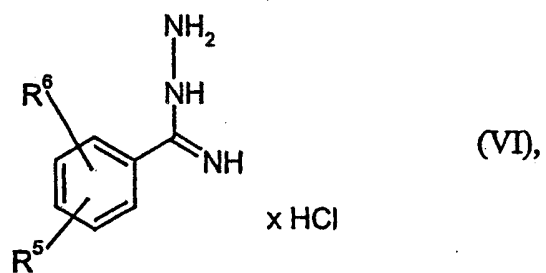
където

R^1 и R^2 имат значенията, дадени в претенция 1 и

L означава линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атоми,

със съединения с общата формула (VI)

09.06.03



където

R^5 и R^6 имат значенията, дадени в в претенция 1

в двуетапна реакция в системите метанол и
фосфорокситрихлорид/оцетна киселина или метанол и
ацетилхлорид/оцетна киселина.