P0302467

27223 A2

ELJÁRÁS SZULFONAMID-CSOPORTTAL SZUBSZTITUÁLT IMIDAZOTRIAZINON--SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű szulfonamid-csoporttal szubsztituált imidazotriazinon-származékok előállítására, amelyre jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet kénsavval reagáltatnak, majd a kapott terméket tionil-kloriddal reagáltatják, és in situ inert oldószerben amin alkalmazásával alakítják az (I) általános képletű vegyületté, amelyből kívánt esetben előállítják a megfelelő sót, hidrátot vagy N-oxidot.

A képletekben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes láncú alkilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően legfeljebb 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszeresen, azonosan vagy különböző módon hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituálva van,

R^5 és R^6 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcsoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport,

Jellemző ábra : (I), (II) általános képletek

PK

P0302467 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁS SZULFONAMID-CSOPORTTAL SZUBSZTITUÁLT IMIDAZOTRIAZINON--SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya eljárás szulfonamid-csoporttal szubsztituált imidazotriazinon-származékok előállítására.

Ismert, hogy azok a vegyületek, amelyek a gyűrűs guanozin--3',5'-monofoszfát-metabolizáló foszfodiészterázokat (cGMP PDE-k) gátolni tudják, felhasználhatók impotencia kezelésére [lásd például EP-B 0 702 555; K. Murray, Drugs, News & Perspectives 6, 150 (1993)].

A WO 99/24433 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírják, hogy a szulfonamid-csoporttal szubsztituált imidazotriazinon-származékok hatékonyan gátolnak egy vagy több gyűrűs guanozin-3',4'-monofoszfát-metabolizáló diészterázt (cGMP PDE-k). Beavo és Reifsnyder elnevezése szerint [lásd Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155 (1990)] ezek a cGMP PDE-k a PDE-I, PDE-II és PDE-V foszfodiészteráz izoenzimek.

A WO 99/24433 számú dokumentum szerint az ott ismertetett szulfonamid-csoporttal szubsztituált imidazotriazinon-származékokat a megfelelő 2-etoxifenil-csoporttal szubsztituált imidazotriazinon-származékokból állítják elő klórszulfonsavval végzett reakcióval, majd egy megfelelő aminnal végzett reakcióval, amint azt az 1. reakcióvázlaton bemutatjuk (a reakcióvázlaton R^1 - R^6 jelentése a WO 99/24433 számú dokumentumban megadott).

Ebben az eljárásban reagensként igen reakcióképes klórszul-

fonsavat kell alkalmazni. Az intermedierként keletkező imidazotriazinonszulfonil-kloridok továbbá hidrolízisre érzékenyek, ami –különösen ha ezt az előállítási eljárást ipari méretekben végzik – nem elhanyagolható hozamingadozásokhoz vezethet.

A találmány célja ezért olyan eljárás kidolgozása szulfonamidcsoporttal szubsztituált imidazotriazinon-származékok előállítására, amellyel a fenti szakirodalomból ismert eljárás hátrányos vonásai kiküszöbölhetők.

Ezt a célt a találmány szerint az 1. igénypontban vázolt eljárással érjük el. Közelebbről, a találmány szerinti, az 1. igénypontban is megadott eljárás során a klórszulfonsav alkalmazását mellőzzük, ehelyett a szulfonsavat kénsavval, majd azt követő tionil-kloriddal végzett reakcióval visszük be. Ezen kívül a tionil-kloridos reakciót, majd azt követő aminnal végzett reakciót egyedényes eljárásként végezzük úgy, hogy az intermedierként keletkező hidrolízisre érzékeny imidazoltriazinonszulfonil-kloridot nem szükséges izolálni. Ezáltal az említett intermedier részleges hidrolízisének betudható hozam eltérések kizárhatók. Ezen előnyök eredményeképpen a találmány szerinti eljárást lényegesen egyszerűbben végezhetjük ipari méretekben, mint a WO 99/24433 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárást.

A találmány szerinti eljárás tehát (I) általános képletű vegyületek előállítására irányul, a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes láncú alkilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően legfeljebb 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcso-

port, amely adott esetben legfeljebb kétszeresen, azonosan vagy különböző módon hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituálva van,

vagy

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt piperidinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-gyűrűt vagy egy (a) általános képletű csoportot alkot,

ez utóbbiban

R^7 jelentése hidrogénatom, formil-, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú acil- vagy alkoxikarbonil--csoport, vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben azonosan vagy különböző módon mono- vagy diszubsztituált, ahol a szubsztituens jelentése hidroxil-, karboxil-, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi- vagy alkoxikarbonil-csoport vagy R^7 jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport,

és az R^3 és R^4 meghatározásánál említett, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben mono- vagy diszubsztituált, a szubsztituens lehet azonos vagy különböző, adott esetben szomszédos is, és jelentése hidroxil-, formil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos acil- vagy alkoxikarbonil-csoport,

és/vagy az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben szubsztituálva van legfeljebb 6 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált azonosan vagy különböző módon hidroxil- vagy karboxilcsoporttal,

és/vagy az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben szubsztituálva van a nitrogénatomon kapcsolódó piperidinil- vagy pirrolidinil-csoporttal,

R^5 és R^6 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcsoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport,

az eljárásra jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^1, R^2, R^5 és R^6 jelentése a fenti,

kénsavval reagáltatunk, majd a kapott (III) általános képletű vegyületet, ahol

R^1, R^2, R^5 és R^6 jelentése a fenti,

tionil-kloriddal reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet in situ inert oldószerben egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatjuk, ahol

R^3 és R^4 jelentése a fenti,

és, kívánt esetben, a kapott vegyületből a megfelelő sót, hidrátot vagy N-oxidot képezzük.

A találmány egyik előnyös megvalósítása esetében a találmány szerinti eljárás reagenseiben és végtermékében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes láncú alkilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően legfeljebb 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszeresen, azono-

san vagy különböző módon hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituálva van,

vagy

R^3 és R^4 jelentése a nitrogénatommal együtt piperidinil- vagy morfolinin-gyűrű vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol

R^7 jelentése hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben azonos vagy különböző csoportokkal mono- vagy diszubsztituált, ahol a szubsztituens jelentése hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxicsoport, vagy R^7 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport,

és az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben azonos vagy különböző módon mono- vagy diszubsztituált, adott esetben geminálisan is, ahol a szubsztituens jelentése hidroxil-, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú acil- vagy alkoxikarbonil-csoport, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, azonos vagy különböző módon hidroxilcsoporttal,

R^5 és R^6 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxil- vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport.

A találmány szerinti eljárás egyik különösen előnyös megvalósítása esetében a reagensek és a végtermék szubsztituenseinek jelentése a következő:

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes szénláncú alkilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően metil- vagy etilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb kétszeresen azonosan vagy különböző módon hidroxilcsoporttal szubsztituálva vannak,

vagy

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt piperidinil- vagy morfolinil-gyűrűt vagy egy (a) általános képletű csoportot alkot, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált azonosan vagy eltérő módon hidroxil-, metoxi- vagy etoxicsorttal, vagy R^7 jelentése ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport,

és az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben mono- vagy azonosan vagy különböző módon diszubsztituált, adott esetben geminálisan is, hidroxil-, metil- vagy etilcsoporttal,

R^5 és R^6 jelentése egymással azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxil- vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport.

A találmány egyik különösen előnyös megvalósítása esetében a találmány szerinti eljárás reagenseiben és végtermékeiben

R^1 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^2 jelentése n-propil-csoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően metil- vagy etilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb kétszeresen azonosan vagy különböző módon hidroxilcsoporttal szubsztituálva vannak,

vagy

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt piperidinil- vagy morfolinil-gyűrűt vagy egy (a) általános képletű csoportot alkot, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, azonosan vagy különböző módon, hidroxil-, metoxi- vagy etoxicsoporttal, vagy R^7 jelentése ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport,

és az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport, adott esetben mono- vagy diszubsztituált, azonosan vagy különböző módon, adott esetben geminálisan, hidroxil-, metil- vagy etilcsoporttal,

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^6 jelentse etoxicsoport.

A leírásban a szubsztituensek – ha másként nem adjuk meg – általában az alábbiakat jelentik:

"Alkilcsoport" általában egyenes vagy elágazó szénhidrogén lánccal rendelkező 1-6 szénatomos csoportot jelent. Ezek közül példaként az alábbiakat említhetjük: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, pentil-, izopentil-, hexil-, izohexil-csoport.

Az "alkoxicsoport " általában 1-6 szénatomos egyenes vagy

elágazó szénhidrogén lánccal rendelkező csoport, amely oxigénatomon keresztül kapcsolódik. Ezek közül példaként az alábbiakat említjük: metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, hexoxi-, izohexoxi-csoport. Az "alkoxicsoport" és "alkiloxi-csoport" kifejezést szinonimaként alkalmazzuk.

Az "acilcsoport" általában egyenes vagy elágazó láncú rövidszénláncú 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, amely egy karbonilcsoporton keresztül kapcsolódik. Ezek közül példaként a következőket említjük: acetil-, etilkarbonil-, propilkarbonil-, izopropilkarbonil-, butilkarbonil- és izobutil-karbonil-csoport.

Az "alkoxikarbonil-csoportot" például a (b) általános képlettel jellemezhetjük. Ebben a képletben az alkil kifejezés általában egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelöl. Példaként a következő alkoxikarbonil-csoportokat említhetjük: metoxikarbonil-, etoxikarbonil-, propoxikarbonil-, izopropoxikarbonil-, butoxikarbonil- vagy izobutoxi-karbonil-csoport.

A "cikloalkil-csoport" általában 3-8 szénatomos gyűrűs szénhidrogéncsoportot jelent. Ezek közül előnyös a ciklopropil-, ciklopentil- és ciklohexil-csoport. Példaként a következőket említhetjük: ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és ciklooktil--csoport.

A leírásban a "halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelöl.

A találmány szerinti eljárás egyes lépéseihez megfelelő oldószerek a szokásos olyan szerves oldószerek, amelyek nem változnak a reakció körülményei között. Ezek közül előnyösek az éterek, például a dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol--dimetil-éter, vagy a szénhidrogének, például a benzol, toluol,

xilol, hexán, ciklohexán vagy a kőolaj frakciók, vagy a halogénszénhidrogének, például a diklórmetán, triklórmetán, tetraklórmetán, diklóretán, triklóretilén vagy klórbenzol, vagy az etil-acetát, dimetilformamid, hexametilfoszforamid, acetonitril, aceton, dimetoxietán vagy piridin. Az említett oldószerek keverékét is alkalmazhatjuk.

A (II) általános képletű vegyületek és a kénsav reakcióját különösen előnyösen oldószer nélkül végezzük, majd az azt követő egyedényes reakciót tionil-kloriddal, előnyösen oldószer nélkül, majd az azt követő (IV) általános képletű aminnal végzett reakciót xilolban végezzük.

A találmány szerinti eljárási lépéseknél a reakció hőmérséklete általában tág határok között változhat. Általában az eljárást -20 és +200 C° közötti tartományban, előnyösen 0 és 70 C° között végezzük.

A találmány szerinti eljárási lépéseket általában normál nyomáson végezzük. De elvégezhetjük ezeket megnövelt nyomáson vagy csökkentett nyomáson is, például 0,5-5 bar közötti tartományban.

A találmány szerinti eljárás első lépésében a kénsavat feleslegben alkalmazzuk, például 2-20-szoros feleslegben, előnyösen 2-10-szeres feleslegben 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A találmány szerinti eljárás második lépésében a tionil-kloridot feleslegben alkalmazzuk, például 2-20-szoros feleslegben, előnyösen 5-15-szörös feleslegben 1 mól (III) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A (IV) általános képletű amint ekvimoláris mennyiségben vagy feleslegben, például 2-10-szeres feleslegben, előnyösen 2-5-szörös feleslegben alkalmazzuk 1 mól (III) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A (III) általános képletű vegyület és a tionil-klorid reakcióját előnyösen katalitikus mennyiségű bázis jelenlétében végezzük. Katalitikus mennyiségen azt értjük, hogy a bázisból a reagensekhez viszonyítva jelentős felesleget, például legalább tízszeres felesleget alkalmazunk. A megfelelő bázisok általában például a gyűrűs aminok, például a piperidin-, piridin-, 4-N,N-dimetilaminopiridin vagy az 1-4 szénatomos alkilaminok, például a trietilamin, vagy előnyösek az amidok, például az N,N-dimetilformamid vagy az N,N-dibutilformamid. Különösen előnyös az N,N-dimetilformamid.

A (II) általános képletű vegyületeket, amint az a WO 99/24433 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésből ismert, (V) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol

R^1 és R^2 jelentése a fenti,

és

L jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport.

A vegyületet egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R^5 és R^6 jelentése a fenti.

A reakciót végezhetjük a WO 99/24433 számú dokumentumban ismertetett módon kétlépéses reakcióként etanol és foszforoxi-klorid/diklóretán oldószerrendszerben vagy előnyösen a jelen találmány szerint kétlépéses reakcióként egyedényes eljárásként metanol és foszforoxi-klorid/ecetsav vagy különösen előnyösen metanol és acetil-klorid/ecetsav rendszerben.

Ehhez a reakcióhoz alkalmas oldószerek az olyan szokásos szerves oldószerek, amelyek a reakció körülményei között nem változnak. Ezek közül előnyösek az éterek, például a

dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-dimetil-éter, vagy a szénhidrogének, például a benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy a kőolaj frakciók, vagy a halogénezett szénhidrogének, például a diklórmetán, triklórmetán, tetraklórmetán, diklóretán, triklóretilén vagy klórbenzol, vagy az alkoholok, például a metanol, etanol, n-propanol, izopropanol vagy n-butanol, vagy az etil-acetát, az acetonitril, az aceton, a dimetoxietán vagy a piridin, vagy savak, például az ecetsav. Ugyancsak alkalmazhatjuk az említett oldószerek keverékét. A találmány szerint az első lépéshez előnyösek az alkoholok, különösen előnyös a metanol, a második lépéshez pedig alkalmazhatunk diklóretánt – amint a WO 99/24433 számú dokumentumban teszik – vagy különösen előnyösen alkalmazhatunk ecetsavat.

Ehhez a reakcióhoz a reakció hőmérséklete általában viszonylag tág határok között változhat. Általában a reakciót -20 és +200 C° közötti, előnyösen 0 és 70 C° közötti hőmérséklettartományban végezzük.

Ezt a reakciót általában normál nyomáson végezzük. De végezhetjük a reakciót megnövelt vagy csökkentett nyomáson is, például 0,5 és 5 bar közötti tartományban.

A reakcióhoz alkalmazott reagensek nyerstermékek. A reagensek összetételétől függően ezeket alkalmazhatjuk ekvimoláris mennyiségben vagy a két reagens közül az egyiket alkalmazhatjuk feleslegben is.

Az (V) általános képletű vegyületek bizonyos esetekben ismertek, vagy előállíthatók a WO 99/24433 számú dokumentum szerint úgy, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol

R^2 jelentése a fenti

és T jelentése halogénatom, előnyösen klóratom,

először egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

ahol

R^1 jelentése a fenti,

adott esetben inert oldószerben, adott esetben bázis és/vagy trimetilszilil-klorid jelenlétében, és így (IX) általános képletű vegyület keletkezik, ahol

R^1 és R^2 jelentése a fenti,

majd végül ezt egy (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

L jelentése a fenti,

inert oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében.

Az eljárás egyes lépéseihez megfelelő oldószerek azok a szokásos szerves oldószerek, amelyek a reakció körülményei között nem változnak. Ezek közé tartoznak előnyösen a következők: éterek, például dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-dimetil-éter, vagy szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy kőolaj frakciók, vagy halogénezett szénhidrogének, például diklórmetán, triklórmetán, tetraklórmetán, diklóretán, triklóretilén- vagy klórbenzol, vagy etil-acetát, dimetilformamid, hexametilfoszforamid, acetonitril, aceton, dimetoxietán vagy piridin. Alkalmazhatjuk az említett oldószerek keverékét is.

Az első lépésnél a (VII) általános képletű vegyület és a (VIII) általános képletű vegyület reakciójánál a reakciót különösen előnyösen diklórmetánban vagy inert oldószer nélkül végezzük, emellett a reakciót bázis, előnyösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, különösen előnyösen oldószerként nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében végezzük.

A második lépésnél a (IX) és(X) általános képletű vegyület

reakciójánál a reakciót különösen előnyösen tetrahidrofurán és piridin elegyében végezzük. A bázisok közül alkalmasak általában a gyűrűs aminok, például a piperidin, piridin, dimetilaminopiridin vagy 1-4 szénatomos alkilaminok, például a trietilamin. Előnyösek az alábbiak: trietilamin, piridin és/vagy dimetilaminopiridin.

A bázist általában a reagensekhez viszonyítva 1-5 mól ekvivalens, előnyösen 1-4 mól ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk.

A reakció hőmérséklete általában viszonylag tág határok között változhat. Általában a reakciót -20 és +200 C° közötti, előnyösen 0 és 100 C° közötti hőmérsékleten végezzük.

A (VII), (VIII) és (X) általános képletű vegyületek önmagukban ismert vegyületek, vagy ezeket szakember által ismert eljárásokkal, például a WO 99/24433 számú dokumentumban ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő.

A reagensek szerkezetének függvényében a (VII) és (VIII) általános képletű vegyületet ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, vagy a két reagens közül az egyiket feleslegben alkalmazzuk,

A (IX) és (X) általános képletű vegyületet a reagensek szerkezetének függvényében ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, vagy a két reagens közül az egyiket feleslegben alkalmazzuk. Előnyösen a (X) általános képletű vegyületet alkalmazzuk 1,5-5-szörös feleslegben.

A (VI általános képletű vegyületeket különböző módon állíthatjuk elő. Ezeket előállíthatjuk például a WO 99/24433 számú dokumentum szerint olymódon, hogy egy (XI) általános képletű vegyületet, ahol

R^5 és R^6 jelentése a fenti,

toluolos ammónium-kloriddal reagáltatunk hexános trietilalumínium jelenlétében -20 C° és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 C°-on normál nyomáson, majd a kapott amidint adott esetben in situ hidrazin-hidráttal reagáltatjuk.

A (XI) általános képletű vegyületek önmagában ismert vegyületek, vagy ezeket előállíthatjuk szokásos eljárásokkal. Például a WO 99/24433 számú dokumentum szerint ezek előállíthatók a megfelelő fenolszármazékokból éteresítéssel. Ugyancsak előállíthatjuk ezeket a megfelelő benzamidokból inert szerves oldószerben, például toluolban tionil-kloriddal úgy, hogy az elegyet 50-100 C° közötti, előnyösen 70-100 C° közötti hőmérsékleten melegítjük, és így kapjuk a (XI) általános képletű vegyületeket.

A (VI) általános képletű vegyületeket azonban előállíthatjuk úgy is, hogy a (XI) általános képletű vegyületeket bázis jelenlétében inert szerves oldószerben hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltatjuk, és így (XII) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol

R^5 és R^6 jelentése a fenti,

majd azt szerves oldószerben redukálószerrel reagáltatjuk, majd a kapott (XIII) általános képletű vegyületeket, ahol

R^5 és R^6 jelentése a fenti,

hidrazin-hidráttal reagáltatjuk adott esetben in situ, és így jutunk a (VI) általános képletű vegyületekhez.

Az említett reakciókhoz alkalmas oldószerek a szokásos szerves oldószerek, amelyek a reakció körülményei között nem változnak. Ezek közül előnyösek az alkoholok, például a metanol, etanol vagy izopropanol, az éterek, például a dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-dimetil-éter, vagy a szén-

hidrogének, például a benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy a kőolaj frakciók vagy a halogénezett szénhidrogének, például a diklórmetán, triklórmetán, tetraklórmetán, diklóretán, triklóretilén vagy klórbenzol, vagy az etil-acetát, a dimetilformamid, a hexametilfoszforamid, az acetonitril, az aceton, a dimetoxietán vagy a piridin vagy az ecetsav. Alkalmazhatjuk az említett oldószerek keverékeit is.

A (XI) általános képletű vegyületek (XII) általános képletű vegyületekké történő reakcióját előnyösen izopropanolban végezzük. A (XII) általános képletű vegyületek (XIII) általános képletű vegyületekké történő alakítását különösen előnyösen ecetsavban végezzük. A (XIII) általános képletű vegyület és a hidrazin-hidrát reakcióját különösen előnyösen metanolban végezzük.

Ezeket a reakciókat általában normál nyomáson végezzük. De elvégezhetjük ezeket megnövelt vagy csökkentett nyomáson is, például 0,5-5 bar közötti tartományban.

A reakció hőmérséklete általában viszonylag tág határok között változhat, a reakciót általában -20 és 200 C° közötti, előnyösen 0 és 100 C° közötti hőmérséklettartományban végezzük.

A (XI) általános képletű vegyület reakcióját a (XII) általános képletű vegyület előállítására bázis jelenlétében végezzük. A bázisok közül alkalmasak például a gyűrűs aminok, például a piperidin, piridin, dimetilaminopiridin vagy az 1-4 szénatomos alkilaminok, például a trietilamin. Előnyös a trietilamin. A bázist általában 1-4 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól (XI) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A (XII) általános képletű vegyületek (XIII) általános képletű vegyületekké történő redukcióját az ilyen típusú reakcióknál szokásos redukálószerek alkalmazásával szakember által is-

mert körülmények között végezhetjük. A találmány szerint előnyös a hidrogénezés katalizátor, például szénhordozóra vitt palládium jelenlétében ecetsavban.

A reagensek összetételének függvényében a (XI) általános képletű vegyületet és a hidroxilamin-hidrokloridot vagy a (XIII) általános képletű vegyületet és a hidrazin-hidrátot ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, vagy a hidroxilamin-hidrokloridot vagy a hidrazin-hidrátot feleslegben alkalmazzuk.

A találmány szerinti vegyületek a cGMP-metabolizáló PDE-k inhibítorai, és már ismertek a WO 99/24433 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésből.

A találmányt az alábbiakban részletesebben is ismertetjük néhány példán és összehasonlító példán keresztül, ezekkel azonban a találmányt nem kívánjuk korlátozni. Ha másként nem adjuk meg, a kvantitatív adatok tömegszázalékokat jelentenek.

A példákban az ^{1}H-NMR spektrumot szobahőmérsékleten vettük fel Bruker-féle WP-200 SY típusú spektrométerrel. Oldószerként tetrametilszilánt, mint belső standardot tartalmazó deutériumozott dimetil-szulfoxidot vagy deuterokloroformot használtunk (ha másként nem adjuk meg).

Az MS spektrumot AMD-től származó M 40 és PE/SCIEX-től származó API 150 spektrométerrel vettük fel. A relatív jel intenzitást adjuk meg (százalékban a bázis csúcshoz viszonyítva).

A HPLC analízis adatokat Hewlett Packard féle HP 1090 típusú készülékkel rögzítettük. A pontos körülményeket a megfelelő példáknál adjuk meg.

Először a kiindulási vegyületek előállítását mutatjuk be.

I. példa

2-(2-Etoxifenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on előállítása

Ia) 2-Butirilaminopropionsav [(Ia) képletű vegyület előállítása]

100 kg D,L-alanin vizes nátrium-hidroxiddal készített oldatát hidegen reagáltatjuk 119 kg butiril-kloriddal. Butil-acetát hozzáadása után az elegyet sósavval savanyítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist extraháljuk. A szerves fázist azeotróp desztillációval szárítjuk. A kristályos anyagot izoláljuk, butil-acetáttal mossuk és megszárítjuk.

132,6 kg terméket kapunk, kitermelés: 68 %.

^{1}H-NMR: δ = 0,8 (t, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 1,5 (m, 2 H), 2,1 (t, 2 H), 4,2 (q, 1 H), 8,1 (d, NH), 12,0-12,7 (s, COOH)

MS: 336 ($2M+NH_4$, 40), 319 (2M+H, 15), 177 ($M+NH_4$, 100), 160 (M+H, 20)

Ib) 2-Etoxibenzonitril [(Ib) képletű vegyület] előállítása

260 kg tionil-kloridot 85-95 C°-on lassan hozzáadunk 250 kg 2-etoxibenzamid toluolos szuszpenziójához. A reakcióelegyet melegen keverjük. Ezután a tionil-kloridot és a toluolt vákuumban ledesztilláljuk. A terméket nyerstermékként használjuk fel a következő lépéshez.

228,5 kg terméket kapunk (nyers termék).

^{1}H-NMR: δ = 1,45 (t, 3 H), 4,15 (q, 2 H), 7,0 (m, 2 H, fenil), 7,5 (m, 2 H), fenil)

MS: 312 ($2M+NH_4$, 35), 165 ($M+NH_4$, 100), 147 (5)

Ic) 2-Etoxi-N-hidroxibenzamidin [(Ic) képletű vegyület] előállítása

111 kg Ib) példából származó 2-etoxibenzonitril nyers termé-

ket 164 l trietilaminnal és 73 kg hidroxilamin-hidrokloriddal izopropanolban visszafolyató hűtő alatt melegítünk. A reakcióelegyhez vizet adunk, majd lehűtjük. A kristályos terméket izoláljuk, mossuk és a következő lépéshez nedvesen használjuk fel.

92,6 kg terméket kapunk (nedves termék).

^{1}H-NMR: δ = 1,35 (t, 3 H), 4,1 (q, 2 H), 5,6 (s, 2 H), 6,9-7,4 (4 H, fenil), 9,4 (s, 1 H, OH)

MS: 361 (2M+H, 30), 198 ($M+NH_4$, 30), 181 (M+H, 100)

Id) 2-Etoxibenzamidin-hidroklorid [(Id) képletű vegyület] előállítása

135 kg Ic) példában előállított nedves 2-etoxi-N-hidroxibenzamidot 50-60 °C-on ecetsavban hidrogénezünk, katalizátorként csontszénre vitt palládiumot alkalmazunk. A feldolgozáshoz a hidrogénező reakcióelegyet a katalizátortól elválasztjuk, sósavat adunk hozzá, majd bepároljuk. A visszamaradó ecetsavat és vizet toluollal azeotróp desztillációval távolítjuk el. A kristályos anyagot izoláljuk és vákuumban megszárítjuk.

136,4 kg terméket kapunk.

H-NMR: 1,35 (t, 3 H), 4,15 (2 H), 7,1-7,7 (m, 4 H, fenil), 9,1-9,4 (2 x s, 3 H), 10,5-10,7 (s, 1 H)

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

1e) 2-(2-Etoxifenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on [(Ie) képletű vegyület] előállítása

231 kg Ia) példa szerint előállított 2-butirilaminopropionsavhoz hozzáadunk 341 kg piridint tetrahidrofuránnal elegyítve, katalitikus mennyiségű 4-N,N-dimetilaminopiridint és 392

kg etil-klóroxalátot, majd az elegyet visszafolyató hűtő alatt keverés közben forraljuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk és az etil-acetátos fázist bepároljuk. A desztillációs maradékot metanollal felvesszük, és az alábbi oldattal kezeljük.

192 g Id) példa szerint előállított 2-etoxibenzamidin-hidrokloridhoz metanolban hozzáadunk 47,5 kg hidrazin-hidrátot, és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot elegyítjük a fentiek szerint előállított 2-butirilamino-1-etoxikarbonilpropenil-etil-oxaláttal. A kapott reakcióelegyet melegítés közben visszafolyató hűtő alatt keverjük. A metanolt ledesztilláljuk és ecetsavval helyettesítjük.

A eljárásváltozat:

138,6 kg foszfor-oxikloridot adagolunk a fenti elegyhez és melegítés mellett keverjük. Az ecetsavat vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet és diklórmetánt adunk, adott esetben metil-izobutil-ketont is adagolunk, majd nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A szerves fázist bepároljuk, a maradékot acetonban feloldjuk és hűtés mellett kristályosítjuk. A kristályos terméket izoláljuk, mossuk és szárítjuk.

B változat:

Az elegyhez legalább 190 kg acetil-kloridot adagolunk és melegítés közben keverjük. Az ecetsavat vákuumban ledesztilláljuk, a desztillációs maradékhoz acetont és vizet adunk, a terméket úgy kristályosítjuk, hogy az elegyet nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A terméket izoláljuk, mossuk és szárítjuk.

90-160 kg vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR: δ = 1,0 (t, 3 H), 1,6 (t, 3 H), 1,9 (m, 2 H), 2,8 (s, 3 H), 3,3 (t, 2 H), 4,3)q, 2 H), 7,0-8,2 (Ar, 4 H), 10,3

(CONH, 1 H)

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

HPLC: Kromasil C-18 fázis, semleges foszfát puffer, acetonitril, 233 nm, 30 %-os acetonitril → 80 %-os acetonitril lineáris grádiens eluálást végzünk 30 perc alatt: 99 terület% (R_t 19,1)

Előállítási példák

1a példa:

4-Etoxi-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-2-il)benzolszulfonsav

[A vegyületet az (1a) képlet ábrázolja.]

194 kg le) példa szerint előállított 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7--propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ont reagáltatunk 504 kg koncentrált kénsavval. A reakcióelegyet vízre öntjük, lehűtjük, a kristályok formájában kivált anyagot izoláljuk és vákuumban megszárítjuk.

195,2 kg vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR: δ = 0,95 (t, 3 H), 1,3 (t, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,6 (s, 3 H), 3,05 (t, 2 H), 4,1 (q, 2 H), 7,15 (Ar, 1 H), 7,75 (m, 2H), 12,3 (SO_2OH)

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

HPLC: X-Terra C-18 fázis, vizes foszforsav, acetonitril, 242 nm, lineáris grádienst alkalmazunk 20 percig 10 % acetonitril → 90 % acetonitril: 98 terület% (R_t 9,2)

1b) példa

2-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-szulfonil)fenil]-5-metil-7-propil--3H-imidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on

[A vegyületet az (1b) képlet ábrázolja.]

22,5 kg 1a) példa szerint előállított 4-etoxi-3-(5-metil-4-oxo-7--propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)benzolszulfonsavat reagáltatunk 74 kg tionil-kloriddal és katalitikus mennyiségű dimetil-formamiddal a gázfejlődés befejeződéséig. A reakcióelegyhez többször xilolt adagolunk, és a tionil-kloridot ledesztilláljuk. A szuszpenzióhoz hozzáadunk 15,1 kg N-etilpiperazint, és az elegyet keverjük. Víz hozzáadása után a reakcióelegy pH-ját sósavval 1-re állítjuk be, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázishoz acetont adunk és nátrium--hidroxid-oldattal semlegesítjük. Az elegyet lehűtjük, a kristályos anyagot izoláljuk, mossuk és vákuumban szárítjuk.

26,1 kg terméket kapunk.

^{1}H-NMR: δ = 1,0 (2 x t, 6 H), 1,6 (t, 3 H), 1,9 (m, 2 H), 2,45 (q, 2 H), 2,55 (m, 4 H), 2,65 (s, 3 H), 3,0 (t, 2 H), 3,1 (m, 4 H), 4,35 (q, 2 H), 7,15 (Ar, 1 H), 7,9 (Ar, 1 H), 8,4 (Ar, 1 H), 9,8 (CONH)

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

HPLC: X-Terra C-18 fázis, semleges foszfát puffer, acetonitril, 242 nm, lineáris grádiens 20 % acetonitril → 75 % acetonitril, 20 perc alatt: 98 terület% (R_t 16,3)

1c) példa

2-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-szulfonil)fenil]-5-metil-7propil--3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on-hidroklorid-trihidrát

[A vegyületet az (1c) képlet ábrázolja.]

22,5 kg 1b) példa szerint előállított 2-[2-etoxi-5-[4-etilpiperazin-1-szulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-ont feloldunk 5,1 kg koncentrált sósav és ace-

ton/víz 12:1 térfogatarányú elegyében melegítés közben. Az átlátszó oldatot forrón leszűrjük, majd hűtéssel és ojtással kristályosítjuk. A kristályokat izoláljuk, mossuk és vákuumban körülbelül 30 °C-on szárítjuk körülbelül 300 mbar nyomáson.

25,4 kg vegyületet kapunk.

Op. (DSC): 192 °C

HPLC: X-Terra C-18 fázis, semleges foszfát puffer, acetonitril, 242 nm, lineáris grádiens 20 % acetonitril → 75 % acetonitril, 20 perc alatt: 99 terület% (R_t 16,3)

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes láncú alkilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően legfeljebb 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszeresen, azonosan vagy különböző módon hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituálva van,

vagy

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt piperidinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinil-gyűrűt vagy egy (a) általános képletű csoportot alkot,

ez utóbbiban

R^7 jelentése hidrogénatom, formil-, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú acil- vagy alkoxikarbonil-csoport, vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben azonosan vagy különböző módon mono- vagy diszubsztituált, ahol a szubsztituens jelentése hidroxil-, karboxil-, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi- vagy alkoxikarbonil-csoport vagy R^7 jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport,

és az R^3 és R^4 meghatározásánál említett, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott

esetben mono- vagy diszubsztituált, a szubsztituens lehet azonos vagy különböző, adott esetben szomszédos is, és jelentése hidroxil-, formil-, karboxil-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos acil- vagy alkoxikarbonil-csoport,

és/vagy az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben szubsztituálva van legfeljebb 6 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilcsoporttal, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált azonosan vagy különböző módon hidroxil- vagy karboxilcsoporttal,

és/vagy az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben szubsztituálva van a nitrogénatomon kapcsolódó piperidinil- vagy pirrolidinil-csoporttal,

R^5 és R^6 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcsoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport,

azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

R^1, R^2, R^5 és R^6 jelentése a fenti,

kénsavval reagáltatunk, majd a kapott (III) általános képletű vegyületet, ahol

R^1, R^2, R^5 és R^6 jelentése a fenti,

tionil-kloriddal reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet in situ inert oldószerben egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatjuk, ahol

R^3 és R^4 jelentése a fenti,

és, kívánt esetben, a kapott vegyületből a megfelelő sót, hidrátot vagy N-oxidot képezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy**

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes láncú alkilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően legfeljebb 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszeresen, azonosan vagy különböző módon hidroxil- vagy metoxicsoporttal szubsztituálva van,

vagy

R^3 és R^4 jelentése a nitrogénatommal együtt piperidinil- vagy morfolinin-gyűrű vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol

R^7 jelentése hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben azonos vagy különböző csoportokkal mono- vagy diszubsztituált, ahol a szubsztituens jelentése hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxicsoport, vagy R^7 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport,

és az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben azonos vagy különböző módon mono- vagy diszubsztituált, adott esetben geminálisan is, ahol a szubsztituens jelentése hidroxil-, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú acil- vagy

alkoxikarbonil-csoport, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, azonos vagy különböző módon hidroxilcsoporttal,

R^5 és R^6 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxil- vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy**

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R^2 jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes szénláncú alkilcsoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően metil- vagy etilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb kétszeresen azonosan vagy különböző módon hidroxilcsoporttal szubsztituálva vannak,

vagy

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt piperidinil- vagy morfolinil-gyűrűt vagy egy (a) általános képletű csoportot alkot, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált azonosan vagy eltérő módon hidroxil-, metoxi- vagy etoxicsorttal, vagy R^7 jelentése ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport,

és az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogén-

atommal együtt alkotott heterociklusos csoport adott esetben mono- vagy azonosan vagy különböző módon diszubsztituált, adott esetben geminálisan is, hidroxil-, metil- vagy etilcsoporttal,

R^5 és R^6 jelentése egymással azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxil- vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy**

R^1 jelentése metil- vagy etilcsoport,

R^2 jelentése n-propil-csoport,

R^3 és R^4 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően metil- vagy etilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb kétszeresen azonosan vagy különböző módon hidroxilcsoporttal szubsztituálva vannak,

vagy

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt piperidinil- vagy morfolinil-gyűrűt vagy egy (a) általános képletű csoportot alkot, amelyben

R^7 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, azonosan vagy különböző módon, hidroxil-, metoxi- vagy etoxicsoporttal, vagy R^7 jelentése ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport,

és az R^3 és R^4 jelentésénél megadott, a nitrogénatommal együtt alkotott heterociklusos csoport, adott esetben mono- vagy diszubsztituált, azonosan vagy

különböző módon, adott esetben geminálisan, hidroxil-, metil- vagy etilcsoporttal,

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^6 jelentse etoxicsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a (II) általános képletű vegyületet az (V) általános képletű vegyület, ahol

R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypont szerinti

és

L jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

és egy (VI) általános képletű vegyület, ahol

R^5 és R^6 jelentése az 1. igénypont szerinti,

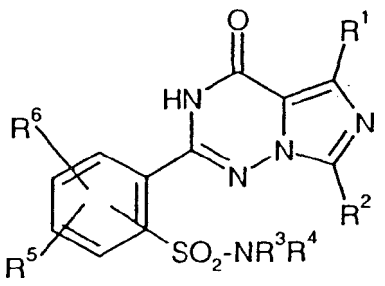
reakciójával, kétlépéses reakcióval, metanol és foszfor-oxiklorid/ecetsav vagy metanol és acetil-klorid/ecetsav oldószerrendszerben állítjuk elő.

Tisztelettel:
a meghatalmazott:

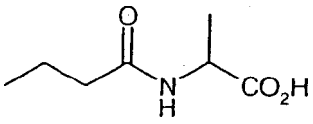
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Baranyi Éva
szabadalmi ügyvivő

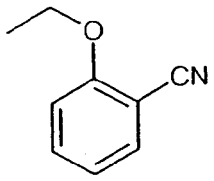
3 oldal mellékelve
2003. 09. 01.



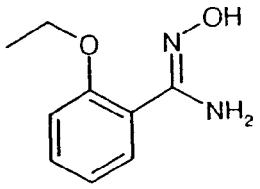
(I)



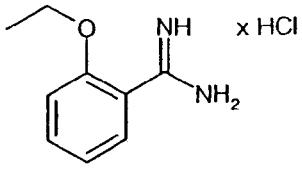
(Ia)



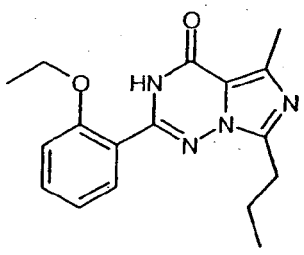
(Ib)



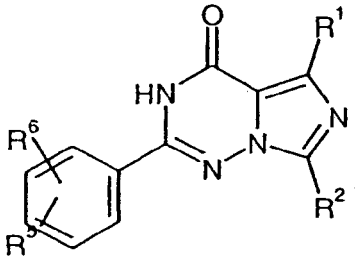
(Ic)



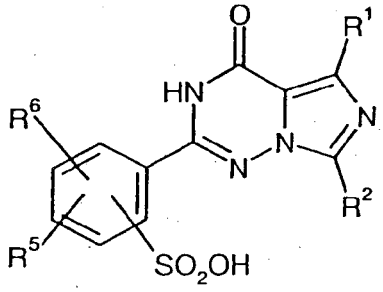
(Id)



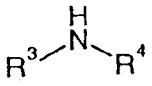
(Ie)



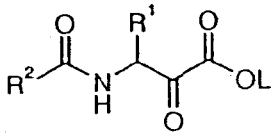
(II)



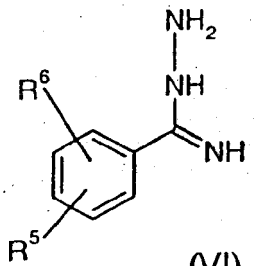
(III)



(IV)



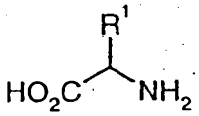
(V)



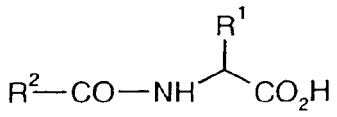
(VI)

R^2-CO-T

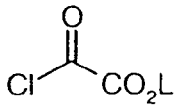
(VII)



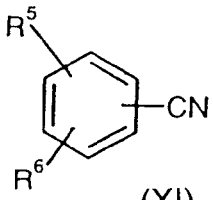
(VIII)



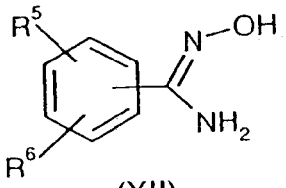
(IX)



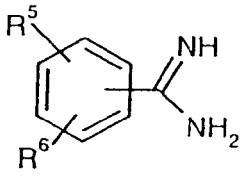
(X)



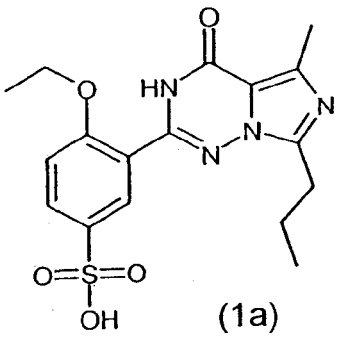
(XI)



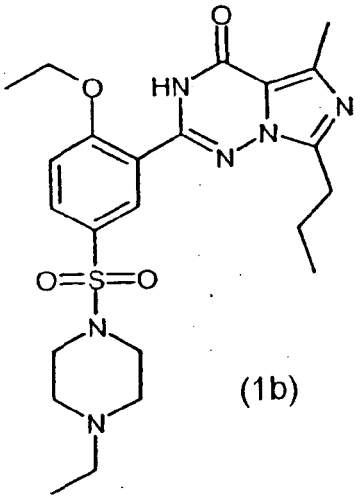
(XII)



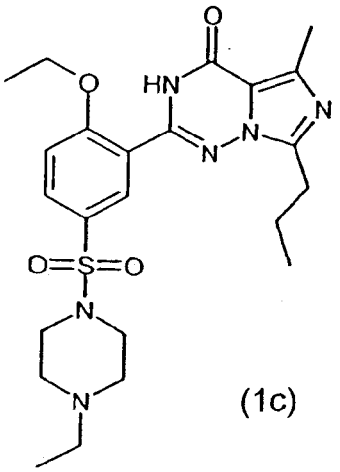
(XIII)



(1a)

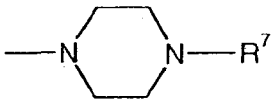


(1b)

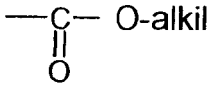


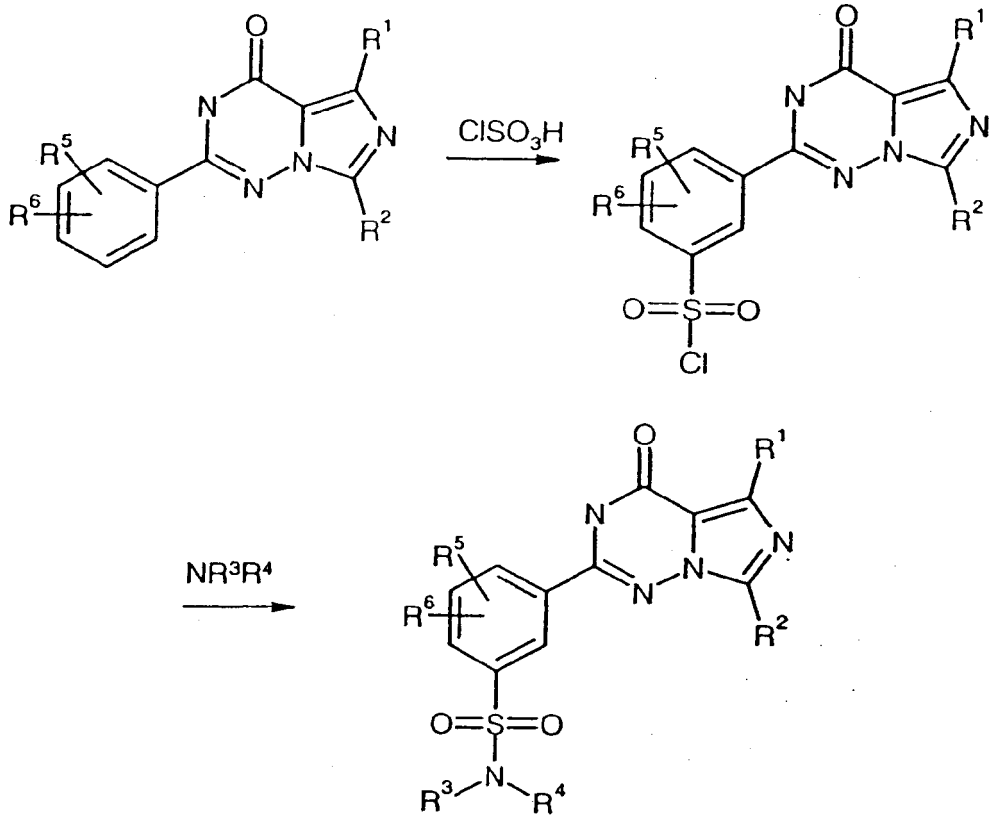
x HCl (x 3 H_2O)

(1c)



(a)



(b)

1. reakcióvázlat