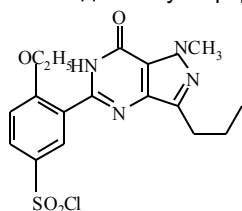


Даний винахід стосується покращеного способу одержання 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-ону та його фармацевтично прийнятних солей.

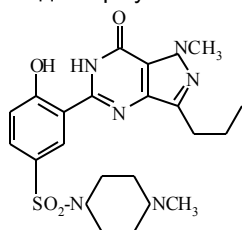
5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-он уперше розкритий у [патенті США US 5250534], виданому компанії Pfizer, і відомо, що він має антиангінальну дію. Крім того, показано, що ця сполука є активним інгібітором циклічних гуанозин-3',5'-монофосфат-фосфодіестераз (сGMP PDE) і внаслідок цього використовується для лікування порушення ерекції у чоловіків.

У європейській заявці [на патент EP-A-043756] описаний спосіб одержання зазначеної сполуки шляхом взаємодії сполуки формули:

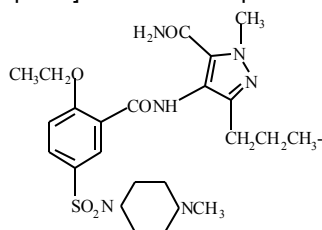


с N-метилпіперазином.

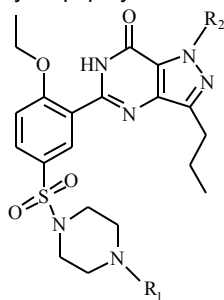
[У європейській заявці на патент EP0463756A1] розкритий інший варіант здійснення способу одержання силденафілу шляхом алкілювання в орто-положення сполуки формули:



У [патенті США US 5 955 611] описаний спосіб одержання 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-ону шляхом циклізації сполуки формули:



[У міжнародній заявці WO 01/19827 A1] описаний спосіб одержання 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-ону шляхом метилування сполуки формули:



де R1 і R2 означають водень, або R1 означає водень, а R2 означає метил.

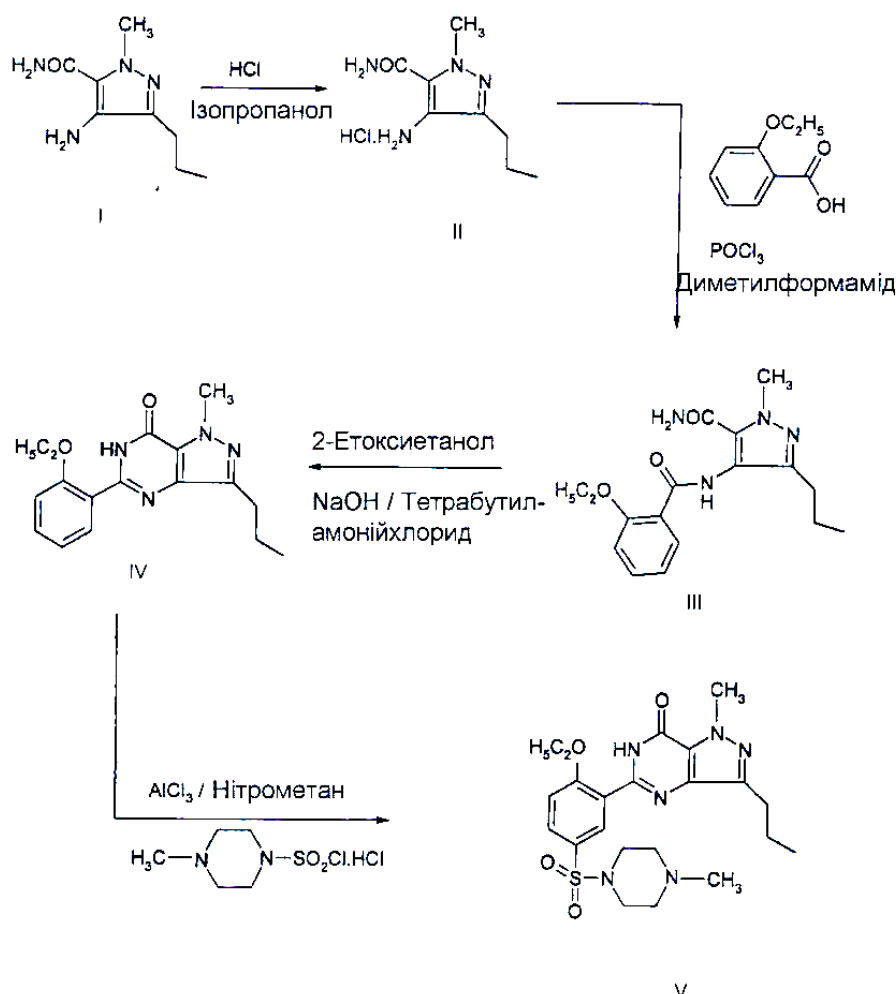
Спосіб одержання 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-ону також описаний [у патенті США US 5 250 534]. Однак спосіб включає багато стадій і цільовий продукт одержують з низьким виходом і низьким ступенем чистоти.

Тому є потреба в розробці способу синтезу сполуки 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-ону, що є вигідним з економічної точки зору і забезпечує оптимальний вихід речовини та необхідну чистоту.

Відповідно до цього винаходу покращений спосіб одержання деяких важливих проміжних продуктів синтезу дає змогу одержати кінцевий продукт, 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-он, високої чистоти і з дуже гарним виходом. Порівняно з відомими способами описаний спосіб є більш вигідним з економічної точки зору.

Спосіб, що відповідає цьому винаходу, описаний на Схемі 1:

Схема 1



1-Метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксамід (I) піддають взаємодії з хлористим воднем у придатному розчиннику, такому як ізопропіловий спирт, і одержують 1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксамідгідрохлорид (II), який піддають взаємодії з 2-етоксибензойною кислотою з використанням оксихлориду фосфору і диметилформаміду, та одержують 4-(2-етоксибензамідо)-1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксамід (III), котрий потім циклізують у безводному 2-етоксиетанолі в присутності гідроксиду натрію і каталітичної кількості тетрабутиламонійброміду, та одержують 5-(2-етоксифеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-он (IV), який на закінчення в безводному середовищі піддають взаємодії з 4-метилпіперазин-1-іл-сульфамойлхлоридом у присутності безводного хлориду алюмінію, і одержують цільовий 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-он (V).

Наведені нижче приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його обсягу.

Приклад 1

1-Метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксамідгідрохлорид (II)

При кімнатній температурі до 450мл ізопропілового спирту, що містить хлористий водень, протягом 1 години додають 150г 1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксаміду. Отриманий осад 30 хвилин перемішують при кімнатній температурі. Осад сушать, промивають 300мл ізопропілового спирту, а потім 600мл сухого ацетону. Одержану у такий спосіб тверду речовину сушать при кімнатній температурі й одержують 108г 1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксамідгідрохлориду. Температура плавлення: 240-242°C. Чистота 98%. Вихід 60%.

Приклад 2

4-(2-Етоксифеніл)-1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксамід. (III)

У колбу об'ємом 3л поміщують 500мл диметилформаміду і при перемішуванні додають 95,1г 2-етоксибензойної кислоти. Після охолодження до 5°C протягом 20 хвилин повільно додають 95,5г оксихлориду фосфору, підтримуючи температуру, нижчою від 5°C. Перемішування продовжують протягом ще 1 години. Потім додають 100 г 1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксамідгідрохлориду. Реакційну суміш спочатку нагрівають до температури від 25 до 30°C та перемішують 2 години, а потім охолоджують до 5°C. До реакційної маси додають 1000мл демінералізованої води і шляхом додавання водного розчину гідроксиду натрію значення рН доводять до 5. Осаджується безбарвний кристалічний продукт, який відфільтровують і промивають 200мл демінералізованої води. Тверду речовину сушать у вакуумі при 60°C та одержують 138-142г 4-(2-етоксибензамідо)-1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксаміду. Температура плавлення: 155°C. Чистота не менше 98%.

Приклад 3

5-(2-Етоксифеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-д]-піримідин-7-он. (IV)

У колбу об'ємом 1л поміщають 325мл 2-етоксиетанолу і при перемішуванні додають 14,6г гідроксиду натрію. Розчин нагрівають до температури від 50 до 55°C, доки не відбудеться повне розчинення, а потім при перемішуванні додають 100г 4-(2-етоксибензамідо)-1-метил-4-аміно-3-н-пропілпіразол-5-карбоксаміду і 1г тетрабутиламонійброміду. Суміш протягом 1 год нагрівають при температурі від 105 до 110°C, а потім охолоджують до 50°C та виливають у 2000мл демінералізованої води при 5°C. При температурі від 15 до 20°C повільно додають хлористоводневу кислоту (1:1), доки значення рН не сягне 1,5, і розчин перемішують 1 годину. Отриманий продукт відфільтровують, промивають за допомогою 500мл демінералізованої води і сушать у вакуумі при 60 °С, одержуючи 90-92г 5-(2-етоксифеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-d]-піримідин-7-ону. Температура плавлення: 145-146°C. Чистота 98,5%.

Приклад 4

5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-с1]-піримідин-7-он. (V)

Суміш 50мл безводного нітродетану і 5г 5-(2-етоксифеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-d]-піримідин-7-ону перемішують при кімнатній температурі. Невеликими порціями додають 3,2г хлориду алюмінію, а потім при ефективному перемішуванні додають 4,14г 4-метилпіперазин-1-іл-сульфамойлхлориду [отриманого за методикою W. L. Matier, J. Med. Chem. 15, 538 (1972)]. Потім реакційну суміш 5-7 годин кип'ятять із зворотним холодильником і після цього охолоджують, та розчинник вилучають випарюванням. До отриманого залишку додають 200 мл метиленхлориду і 150мл концентрованої хлористоводневої кислоти. Розчин перемішують 10 хвилин і дві фази розділяють. За допомогою 40% розчину NaOH значення рН розчину доводять до 12. Через 15 хвилин перемішування одержують прозорий розчин, який обережно обробляють за допомогою 5М хлористоводневої кислоти, доводячи значення рН до 7. Нерозчинну речовину відділяють фільтруванням, промивають метиленхлоридом і об'єднані промивні розчини використовують для повної екстракції продукту з водяного фільтрату. Органічний шар відділяють, обробляють активованим вугіллям і фільтрують. Отриманий прозорий фільтрат випарюють у вакуумі й одержують твердий залишок. До залишку додають воду і значення рН розчину доводять до 13, при якому відбувається повне розчинення. До цього розчину додають активоване вугілля і розчин фільтрують. За допомогою 1М хлористоводневої кислоти значення рН розчину доводять до 9,2. Отриманий осад відфільтровують, промивають холодною водою з температурою 10°C та сушать у вакуумі при 40°C, одержуючи 3,41г 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-іл-сульфоніл)-феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразол-[4,3-d]-піримідин-7-ону. Температура плавлення: 187-189°C.