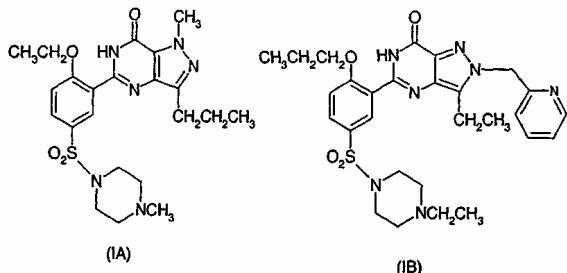


Винахід стосується способу одержання 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазину (також відомого як силденафіл або Віагра™) та 1-етил-4-{3-[3-етил-6,7-дигідро-7-оксо-2-(2-піридилметил)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-4-пропоксибенілсульфоніл}піперазину і основних проміжних сполук для їх одержання.

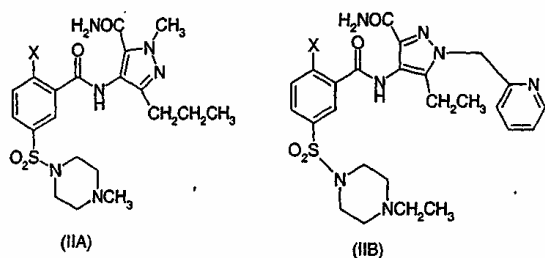
Було виявлено, що 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин (також відомий як силденафіл), між іншим, особливо придатний у лікуванні чоловічої еректильної дисфункції (WO-A-94/28907), і спосіб його одержання описаний у EP-A-0463756 (приклад 12) та в Drugs of the Future 1997, 22(2): 138-143. Удосконалений спосіб одержання силденафілу (порівняно з описаним у EP-0463756) описується в EP-A-0812845, він відрізняється кінцевою стадією, на якій здійснюють циклізацію в основних, нейтральних або кислих умовах з одержанням силденафілу. Спосіб одержання 1-етил-4-{3-[3-етил-6,7-дигідро-7-оксо-2-(2-піридилметил)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-4-пропоксибенілсульфоніл}піперазину описаний у WO 98/49166 (приклад 5B).

Автори даного винаходу розробили спосіб одержання силденафілу та 1-етил-4-{3-[3-етил-6,7-дигідро-7-оксо-2-(2-піридилметил)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-4-пропоксибенілсульфоніл}піперазину, який має переваги порівняно з вищезазначеними способами, відомими з рівня техніки.

Даний винахід стосується способу одержання сполуки формули (IA) і (IB)



який включає взаємодію сполуки формули (IIA) і, відповідно, (IIB) у присутності OR, де R у випадку утворення сполуки (IA) означає CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а у випадку утворення сполуки (IB) R означає CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, де X означає відщеплювану групу:



Особлива перевага запропонованого способу порівняно з відомими способами полягає у зменшенні кількості стадій завдяки проведенню реакцій заміщення та замикання кільця в одному реакційному об'ємі.

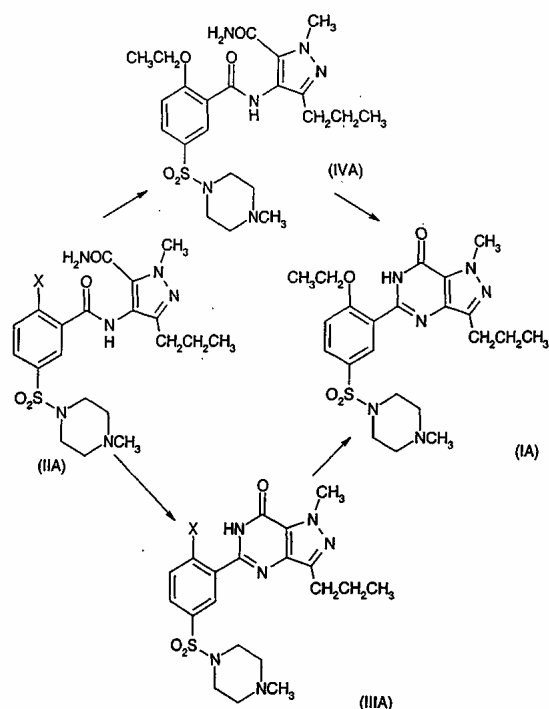
Ще одним аспектом даного винаходу є проміжні сполуки загальної формули (IIA) і (IIB).

Було виявлено, що основна проміжна сполука загальної формули (IIIA) і (IIIB) (див. наведені далі схеми 1 і 2) бере участь у різних реакціях, і ці реакції принаймні частково проходять через циклізацію з наступним нуклеофільним заміщенням. Відповідно, ще одним аспектом даного винаходу є проміжні сполуки загальної формули (IIIA) і (IIIB) (де X означає відщеплювану групу).

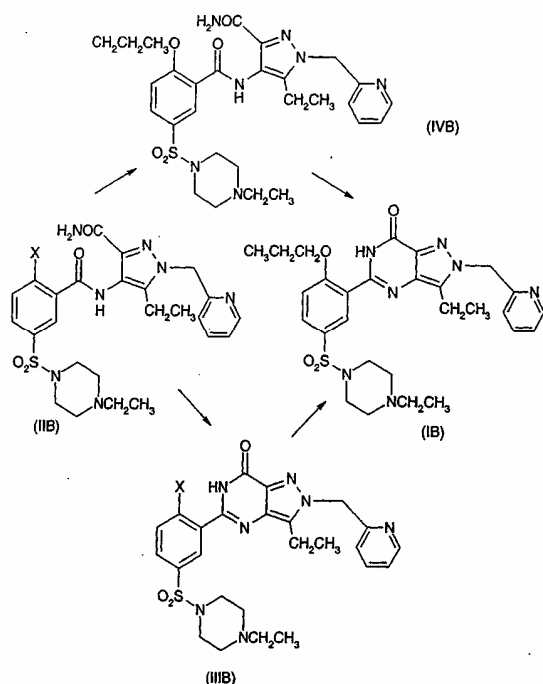
Також була виявлена ще одна основна проміжна сполука формули IVA і IVB, при цьому зауважено, що у цьому випадку перед циклізацією також має місце нуклеофільне заміщення (і такі нові проміжні сполуки становлять ще один аспект даного винаходу).

Таким чином, пропонуються такі схеми одержання сполук (IA) і (IB)

CXEMA 1



CXEMA 2



Співвідношення утворених проміжних сполук частково залежить від природи X (відщеплюваної групи).

Переважно X вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений арилсульфонілокси, переважно фенілсульфонілокси, більш переважно паразаміщений арил (феніл), а саме заміщений  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкільною групою, наприклад р-толуолсульфонілокси;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкілсульфонілокси, наприклад метансульфонілокси;

нітро- або галоген-заміщений бензолсульфонілокси, переважно паразаміщений, наприклад р-бромбензолсульфонілокси або р-нітробензолсульфонілокси;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  перфторалкілсульфонілокси, наприклад трифторметилсульфонілокси; необов'язково заміщений ароілокси, такий як бензоілокси;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  перфторалканолілокси, такий як трифторацетилілокси;

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алканолілокси, такий як ацетилілокси;

галоген; діазоній;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  первинний і вторинний алкокси, такий як метокси;

оксоній; перхлорилілокси;

четвертинний амоній  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкілсульфонілокси; галогенсульфонілокси, наприклад фторсульфонілокси, та інші фторовані відщеплювані групи; гапоній; і діарилсульфоніламіно, наприклад дитозил ( $\text{NTs}_2$ ).

Переважно X означає галоген (фтор, хлор, бром або йод) або метокси, і найбільш переважно він означає фтор або хлор. Було виявлено, що останній дає змогу одержати особливо високий вихід продукту, при цьому можуть легко використовуватися недорогі комерційно доступні вихідні матеріали (хлор- і фторбензойна кислота).

Для зручності  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  і  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (описані для першого аспекту даного винаходу) згадуються у цьому описі як OR. OR може поводити себе як нуклеофіл (для заміщення відщеплюваної групи за механізмом нуклеофільного заміщення) і як основа (для зумовлення циклізації).

OR може утворюватися у розчині із солі ZOR (де Z означає катіон), такої як сіль металу. Сіль OR лужного (такого як натрій або калій) або лужноземельного металу у придатному розчиннику може давати особливе збільшення кількості іонів OR у розчині. Наприклад, етоксид натрію ( $\text{Na}^+ \text{OEt}^-$ ) у придатному розчиннику з проміжною сполукою (IIA) утворюють силденафіл. У іншому варіанті OR утворюється *in situ* з ROH плюс допоміжна основа (а саме, основа, інша, ніж OR). Проте, в іншій реакційній системі може використовуватися ZOR з допоміжною основою.

Кращими варіантами реалізації винаходу є такі:

1. синтез сполуки (IA) реакцією сполуки (IIA):

- a) з етанолом і допоміжною основою, необов'язково в інертному розчиннику;
- b) з ZOEt і допоміжною основою в етанолі або інертному розчиннику або в обох;
- c) з ZOEt і етанолом або з інертним розчинником або з обома, синтез сполуки (IB) реакцією сполуки (IIB):
- d) з пропанолом і допоміжною основою, необов'язково в інертному розчиннику;
- e) з ZOPr і допоміжною основою у пропанолі або інертному розчиннику або в обох;
- f) з ZOPr і пропанолом або з інертним розчинником або з обома.

Зрозуміло, що розчинником, в якому проходить реакція, може бути ROH або інертний розчинник (або їх суміш). Під інертним розчинником мається на увазі розчинник, в якому в реакційних умовах не утворюється нуклеофіл, або, якщо нуклеофіл утворюється, він достатньою мірою блокований, внаслідок чого практично не бере участі у реакції заміщення. Коли в якості джерела OR використовують ROH, крайньої потреби в окремому розчиннику не існує, проте, в реакції в якості співрозчинника може використовуватися (допоміжний) інертний розчинник (а саме розчинник, відмінний від ROH).

Придатними є такі розчинники:

етанол (для IA), пропанол (для IB) (n-пропанол), вторинний або третинний  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  алканол,  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  циклоалканол, третинний  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  циклоалканол, вторинний або третинний ( $\text{C}_3\text{-C}_7$  циклоалкіл) $\text{C}_2\text{-C}_6$  алканол, а  $\text{C}_3\text{-C}_9$  алканон, 1,2-диметоксиетан, 1,2-діетоксиетан, диглім, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, толуол, ксилол, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, ацетонітрил, диметилсульфоксид, сульфолан, диметилформамід, N-метилпіролідін-2-он, піридин і їх суміші.

У способі даного винаходу може застосовуватися ряд допоміжних основ. Як правило, основи не повинні конкурувати з OR в реакціях нуклеофільного заміщення X (а саме вони є нуклеофільними), так як вони відповідно стерично блоковані. Згідно з винаходом перевага надається основам, вибраним з групи, яка включає солі металів стерично блокованих спиртів або амінів, таких як вторинний або третинний  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  алканол,  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  циклоалканол і вторинний або третинний ( $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл) $\text{C}_1\text{-C}_6$  алканол, N-(вторинний або третинний  $\text{C}_3\text{-C}_6$  алкіл)-N-(первинний, вторинний або третинний  $\text{C}_3\text{-C}_6$  алкіл)амін, N-( $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл)-N-(первинний, вторинний або третинний  $\text{C}_3\text{-C}_6$  алкіл)амін, ди( $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл)амін або гексаметилдисилазан;

солі металів 1-метилпіперазину (особливо для сполуки IA), 1-етил піперазину (особливо для сполуки IB) і морфоліну;

1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ен і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен;

третинні аміни, такі як триетиламін; гідрид металу, оксид, карбонат, і бікарбонат.

Переважно метал у солі ZOR і допоміжну основу незалежно вибирають з лужних металів (літій, натрій, калій, рубідій, цезій) або лужноземельних металів (берилій, магній, кальцій, стронцій, барій). Більш переважно таким металом є натрій або калій.

Переважно допоміжну основу вибирають з групи, яка включає солі металів стерично блокованого спирту або аміну, такого як вторинний або третинний  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  алканол,  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  циклоалканол і вторинний або третинний ( $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл) $\text{C}_1\text{-C}_6$  алканол, N-(вторинний або третинний  $\text{C}_3\text{-C}_6$  алкіл)-N-(первинний, вторинний або третинний  $\text{C}_3\text{-C}_6$  алкіл)амін, N-( $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл)-N-(первинний, вторинний або третинний  $\text{C}_3\text{-C}_8$  алкіл)амін, ди( $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл)амін або гексаметилдисилазан;

1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ен і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен;

гідрид, оксид, карбонат і бікарбонат металу.

Ще більш переважно допоміжну основу вибирають із стерично блокованих основ, вказаних у попередньому абзаці (а саме із всіх вказаних, за винятком гідриду, оксиду, карбонату і бікарбонату металу).

Найбільш переважно допоміжною основою є сіль металу третинного  $\text{C}_4\text{-C}_6$  спирту, така як солі лужного або лужноземельного металу (наприклад, Na/K) t-бутанолу або t-амілового спирту.

Відповідно до винаходу з метою максимального збільшення виходу продукту також бажано використовувати принаймні один молярний еквівалент (прийнятним є півтора еквіваленти) допоміжної основи і OR. Якщо OR також функціонує як основа, переважним є використання двох еквівалентів (більш переважно трьох еквівалентів) OR. Таким чином, наприклад, у вказаних вище варіантах реалізації винаходу, яким надається перевага, від (a) до (f), використовується переважно принаймні 2 еквіваленти допоміжної основи і принаймні один еквівалент EtOH або PrOH (відповідно a і d), переважно принаймні 1 еквівалент допоміжної основи і принаймні 1 еквівалент ZOEt або ZOPr (відповідно b і e) і переважно принаймні 2 еквіваленти ZOEt або ZOPr (відповідно c і f). Еквіваленти вказані відносно молярних кількостей IIA або IB.

Природа відщеплюваної групи (X) може впливати на хід реакції. Наприклад, як показано на схемі 1 для сполуки (IA), коли  $\text{X}=\text{F}$ , реакція головним чином проходить за участю проміжної сполуки, представленої формулою (IVA), але, коли  $\text{X}=\text{Cl}$ , відбувається зсув у ході реакції, головним чином у бік проміжної сполуки (IIIA), і, коли  $\text{X}=\text{OCH}_3$ , проміжна сполука формули (IIIA) утворюється у більшій кількості, ніж проміжна сполука

формули (IVA). Однак, утворенню кінцевих сполук формул (IA) і (IB) із проміжних сполук формул (IIIA) і, відповідно, (IIIB) може сприяти забезпечення вищої температури та збільшення проміжку часу на утворення кінцевого продукту.

Переважно основну реакцію проводять при температурі від 50°C до 170°C. Таким чином, коли  $X=F$ , температура реакції може становити приблизно від 50°C переважно до 60°C, при цьому кількість утворюваного кінцевого продукту буде дуже хорошою. У випадку, коли  $X=Cl$ , вихід кінцевого продукту збільшиться завдяки температурі переважно від 60 до 170°C, більш переважно щонайменше 80°C, точніше (від 80°C до 110°C); і у випадку, коли  $X=OCH_3$ , вихід кінцевого продукту збільшиться завдяки температурі щонайменше 80°C, більш переважно щонайменше 110°C (а саме від 110°C до 140°C).

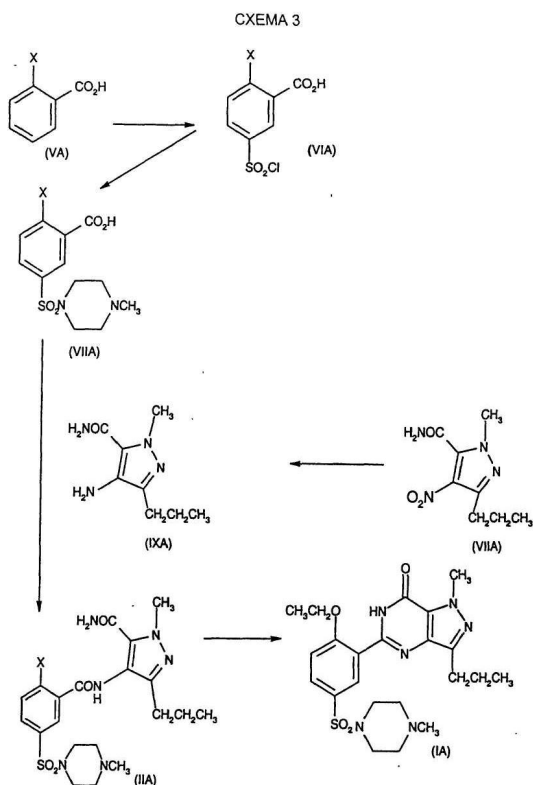
Сполуки загальної формули (HA) і (IIB) можуть бути одержані з легко доступних вихідних матеріалів, наприклад, з допомогою способу, представленого на наведених далі схемах реакцій. Реакційна схема 3 ілюструє одержання сполуки (IA), а схема 4 ілюструє одержання сполуки (IB).

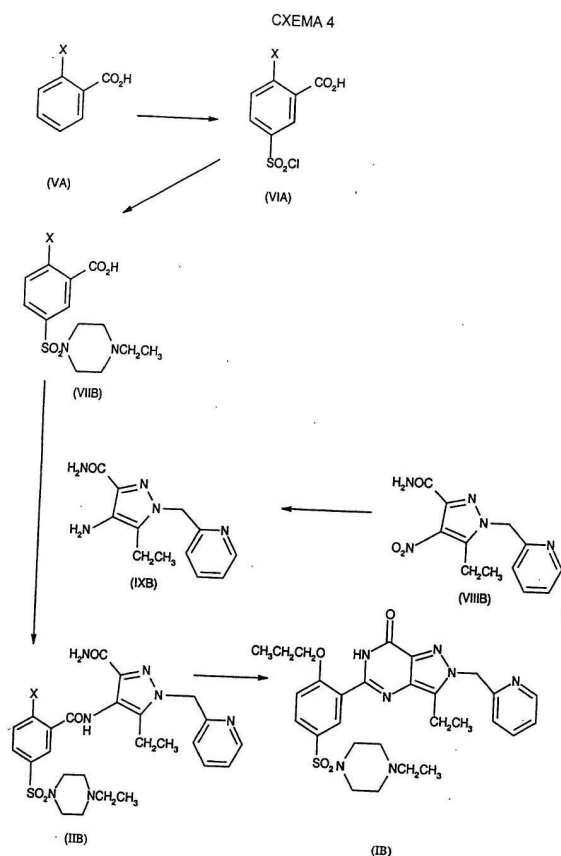
Як показано на схемі 3, проміжну сполуку формули (VIA) одержують із заміщеної (а саме, група X) похідної бензойної кислоти реакцією з хлорсульфокислотою. Після цього проміжну сполуку (VIA) вводять у взаємодію з N-метилпіперазином у присутності основи, такої як третинний амін, більш переважно триетиламін, і придатного розчинника, такого як ацетон або вода, з одержанням проміжної сполуки (VIIA).

(IIA) одержують реакцією проміжної сполуки (VII A) з 4-аміно-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамідом (сполука IXA) у присутності зв'язуючої речовини, такої як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид, і, за необхідності, також у присутності основи і/або каталізатора. У одному з прикладів систем взаємодії карбоксильну кислоту функціональну групу сполуки (VII A) перш за все активують з використанням приблизно 5% надлишку реагенту, такого як N,N-карбонілдіімідазол (в якості зв'язуючої речовини) у придатному розчиннику, наприклад етилацетаті, при температурі приблизно від кімнатної до приблизно 80°C, з наступною реакцією проміжної сполуки імідазоліду з (IXA) при температурі приблизно від 20 до приблизно 60°C. У іншому прикладі проміжна сполука (VIIA) може вступати в реакцію сполучення з піразолом (IXA) у присутності 1-гідроксибензотриазолу, триетиламіну і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду.

Сполуку (IXA) одержують відновленням 1-метил-4-нітро-3-пропіл-1H-піразол-5 карбоксаміду (VIIA), а саме гідруванням у присутності of 5% паладію на вугіллі.

Сполука (IB) (схема 4) може бути одержана аналогічним способом, описаним для сполуки (IA). Більше того, проміжну сполуку (VIIB) одержують реакцією сполуки (VIA) з N-етилпіперазином; і проміжну сполуку (IIB) одержують реакцією сполучення проміжних сполук формул (VII B) і (IXB).





Проміжні сполуки загальних формул (VIIA) і (VII B) є новими і становлять ще один аспект даного винаходу (де X має вказані вище значення)

Далі винахід проілюстровано лише з посиланням на наведені нижче приклади.

Приклад 1:

(1a) 5-Хлорсульфоніл-2-фторбензойна кислота (Сполука VIA. X=F)

До хлорсульфокислоти (320г) протягом 15 хвилин додавали комерційно доступну 2-фторбензойну кислоту (75г, 0.54моль), перемішували протягом 30 хвилин, після чого нагрівали до 90°C протягом 4,5 годин. Після того, як реакційна суміш охолоджувалась, її гасили льодом і водою (1.5кг/324мл) і гранулювали протягом 1 години. Продукт, що випадав в осад, фільтрували, промивали водою і сушили при 50°C у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки (99.7г, 78.1%) у вигляді білої твердої речовини.

(1b) 2-Фтор-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензойна кислота (Сполука VIIA. X=F)

Розчин 5-хлорсульфоніл-2-фторбензойної кислоти (47.72г, 0.2моль) в ацетоні (250мл) додавали до суміші N-метилпіперазину (22.04г, 0.22моль) і триетиламіну (24.29г, 0.24моль), і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом трьох годин. Суміш фільтрували, одержану тверду речовину перекристалізовували з води з одержанням вказаної у заголовку сполуки (14.63г, 24.2%) у вигляді білої твердої речовини,  $\delta$  (DMSO): 2.30 (3H, s), 2.58 (4H, m), 2.95 (4H, m), 7.52 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.10 m/z (знайдено: 303 [M+H]<sup>+</sup>, 100%, Підраховано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 303).

(1c) 4-Аміно-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід

Перемішувану суспензію 1-метил-4-нітро-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксаміду (EP-A-0463756; 237.7г, 1.12моль) і 5% паладію на вугіллі (47.5г) в етилацетаті (2.02 л) гідрували при 344.7кПа (50пси) і 50°C протягом 4 годин, доки не припинялось поглинання водню. Холодну реакційну суміш фільтрували, після чого фільтр промивали етилацетатом, одержуючи таким чином з фільтрату і продуктів промивання розчин вказаної у заголовку сполуки в етилацетаті (EP-A-0463756), достатньо чистої для безпосереднього використання на наступних стадіях реакції.

(1d) 4-[2-Фтор-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензамідо]-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід. (Сполука HA, X=F)

4-аміно-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід (1.27г, 6.94ммоль) додавали до суспензії 2-фтор-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензойної кислоти (2.0г, 6.94ммоль), триетиламіну (0.70г, 6.92ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду (1.33г, 6.94ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0.94г, 6.96ммоль) у суміші етилацетату (20мл) і дихлорметану (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш упарювали до масла і очищали з допомогою колонкової хроматографії (на силікагелі, 30:70, метанол:етилацетат). Одержану вказану у заголовку сполуку далі очищали розчиненням її в дихлорметані і промиванням насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний розчин упарювали у вакуумі з одержанням твердої речовини, яку сушили (40°C) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2.1г, 64.8%) у вигляді білої твердої речовини.

т. пл. 210-212°C. Знайдено: C, 51.15; H, 5.81; N, 17.90. Підраховано для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: C, 51.49; H, 5.83; N, 18.01.  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (3H, t), 1.62 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.50 (6H, m), 3.10 (4H, m), 4.10 (3H, s), 7.41 (1H, m), 8.00 (2H, m), 8.50 (1H, m). m/z (знайдено: 467.18909 ([M+H]<sup>+</sup>, 37%), Підраховано для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>SF: 467.1890).

(1e) 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4.3-d]піримідин-5-іл)4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин. (Сполука ІА)

До суспензії сполуки з прикладу (1d) (1.00г, 2.20ммоль) в етанолі (5мл) додавали трет.-бутоксид калію (0.74г, 6.60ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш упарювали до масла і очищали розчиненням в дихлорметані і промиванням насиченим розчином бікарбонату натрію. До органічного розчину протягом 10 хвилин додавали гексан, випалий в осад твердий продукт фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1.1г, 100%) у вигляді білої твердої речовини. В результаті перекристалізації вказаної у заголовку сполуки з етилацетату одержують тверду речовину, що має т. пл. 184-186°C. Знайдено: С, 55.49; Н, 6.35; N, 17.72. Підраховано для  $C_{22}H_{31}N_6O_4S$ : С, 55.58; Н, 6.53; N, 17.68.  $\delta$  (DMSO) : 0.96 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.72 (2H, t), 2.90 (4H, m), 4.18 (5H, m), 7.32 (1H, d), 7.80 (2H, m). m/z (знайдено: 475.214800  $[M+H]^+$ , 100%). Підраховано для  $C_{22}H_{31}N_6O_4S$ : 475.212751).

Реакція майже повністю проходила за участю проміжної сполуки ІVА, і завершилась менше ніж через 48 годин.

Приклад 2:

(2a) 2-Хлор-5-хлорсульфонілбензойна кислота (Сполука VІА. X=Cl)

До хлорсульфокислоти (320г) при інтенсивному перемішуванні порціями додавали комерційно доступну 2-хлорбензойну кислоту (80.0г), (0.5моль). Реакційну суміш нагрівали до 95°C протягом 6 годин, після чого охолоджували протягом до кімнатної температури. Розчин гасили льодом і водою (1.5кг/324мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Продукт, що випадав в осад, фільтрували, промивали водою і сушили при 50°C у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки (111.1г, 85.2%) у вигляді білої твердої речовини, що має т. пл. 140°C.  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7.42 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.75 (1H, m).

(2b) 2-Хлор-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензойна кислота (Сполука VІІА, X=Cl)

Вищевказану сполуку одержували додаванням 2-хлор-5-хлорсульфонілбензойної кислоти до 1.25моль еквіваленту N-етилпіперазину у воді (3мл/г) в кислотних умовах.

Після цього вказану у заголовку сполуку ізолювали у вигляді твердої речовини (81.7%). В результаті перекристалізації вказаної у заголовку сполуки із суміші ацетон: вода одержували тверду речовину, що має т. пл. 304-6°C і наступні характеристики:

Знайдено: С, 45.16; Н, 4.71; N, 8.64. Підраховано для  $C_{12}H_{15}ClN_2O_4S$ -дв: С, 45.21; Н, 4.71; N, 8.79.  $\delta$  (DMSO): 2.20 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.95 (4H, m), 6.75 (2H, m), 9.95 (1H, s), m/z (знайдено: 319  $[M+H]^+$ , 100% Підраховано для  $C_{12}H_{15}ClN_2O_4S$ : 319).

(2c) 4-[2-Хлор-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензамідо]-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід. (Сполука ІІА, X=Cl)

До суспензії 2-хлор-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензойної кислоти (5.0г, 15.68ммоль), триетиламіну (1.59г, 15.68ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлориду (3.00г, 15.68ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (2.12г, 15.68ммоль) в дихлорметані (50мл) додавали 4-аміно-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід (2.86г, 15.68ммоль) (приклад 1с). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при температурі навколишнього середовища, додавали ще одну порцію 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил карбодіїмід гідрохлориду (1.00г, 5.2ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 48 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, і до відокремленого органічного розчину протягом десяти хвилин додавали етилацетат. Суміш перемішували протягом десяти хвилин, а випалий в осад твердий продукт фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6.0г, 81%). т. пл. 105-107 °C.  $\delta$  (DMSO): 0.90 (3H, t), 1.60 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.40 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.95 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.30 (1H, s), 7.82 (4H, m), 10.0 (1H, s). m/z (знайдено: 505.140303  $[M+Na]^+$ , 28%). Підраховано для  $C_{20}H_{27}ClN_6O_4SNa$ : 505.140073).

(2d) 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4.3-d]піримідин-5-іл)4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин. (Сполука ІА)

До суспензії сполуки з прикладу 2(с) (2.00г, 4.25ммоль) в етанолі (20мл) додавали трет.-бутоксид калію (1.43г, 12.75ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Показник рН реакційної суміші доводили до 6 з допомогою 1N соляної кислоти, випалу в осад тверду речовину фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки. В результаті перекристалізації вказаної у заголовку сполуки з метилізобутилкетону одержували тверду речовину, що має т. пл. 188°C.  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 . (3H, t), 1.62 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.95 (2H, t), 3.13 (4H, m), 4.30 (3H, s), 4.39 (2H, q) 7.15 (1H, d), 7.82 (1H, m), 8.82 (1H, m). m/z (знайдено: 475.2127  $[M+H]^+$ , 100 %). Підраховано для  $C_{22}H_{31}N_6CO_4S$ : 475.212751).

Проміжну сполуку формули ІVА одержували відповідно до EP-A-0812845, а проміжну сполуку формули ІІІА, X=Cl, одержували відповідно до наведеного далі прикладу 2(e). Після цього вказані проміжні сполуки використовували в якості маркерів для порівняння зразків ВЕРХ, одержаних з реакційної суміші на стадії 2(d), з метою прослідкування ходу реакції.

Проміжні сполуки ІІІА (X ≠ Cl) і ІVА були виявлені (з допомогою ВЕРХ), відповідно, у співвідношенні приблизно 20:80.

2(e): 1-[4-Хлор-3-(6.7-дигідро-1-метил-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4.3-d]піримідин-5-іл)фенілсульфоніл]-4-метилпіперазин, (Сполука ІІІА, X=Cl)

До суспензії сполуки з прикладу 2(с) (1.00г, 2.12ммоль) в трет.-бутанолі (5мл) додавали трет.-бутоксид калію (0.24г, 2.14ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 120 годин. Реакційну суміш охолоджували, і випалу в осад тверду речовину фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (0.48г, 50%) у вигляді білої твердої речовини т. пл. 205-208°C.  $\delta$  (DMSO): 0.90 (3H, t), 1.70 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.38 (4H, m), 2.68 (2H, t), 2.92 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.15 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.85 (1H, m). m/z (знайдено: 465.1484  $[M+H]^+$ , 100%). Підраховано для  $C_{20}H_{26}ClN_6O_3S$ : 465.147564).

Приклад 3:

(3a) 5-Хлорсульфоніл-2-метоксибензойна кислота (Сполука VIA,  $X=OCH_3$ ) До хлорсульфокислоти (52.43г) протягом 30 хвилин при охолодженні льодом порціями додавали комерційно доступну 2-метоксибензойну кислоту (15.2г, 0.1моль). Додавали тіонілхлорид (11.9г, 0.1моль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили льодом і водою (250г/65мл), і продукт, що випадав в осад, гранулювали протягом 1 години, фільтрували, промивали водою і сушили в сушильній шафі з одержанням вказаної у заголовку сполуки (23.56г, 93.9%) у вигляді білої твердої речовини, що має т. пл. 138-140°C.  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 4.18 (3H, s), 7.23 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.78 (1H, s).

(3b) 2-Метокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензойна кислота

Вищевказану сполуку одержували додаванням 5-хлорсульфоніл-2-метоксибензойної кислоти до 1.1моль еквіваленту N-метилпіперазину і 1.2моль еквіваленту триетиламіну в ацетоні (5мл/г).

Вказану у заголовку сполуку після цього виділяли фільтруванням у вигляді твердої речовини (79.1%), що має наступні характеристики:

Знайдено: C, 49.70; H, 5.76; N, 8.75. Підраховано для  $C_{13}H_{18}N_2O_5S$ : C, 49.68; H, 5.73; N, 8.92.  $\delta$  (DMSO): 2.15 (3H, s), 2.35 (4H, m), 2.90 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.10 (2H, m), m/z (знайдено: 315  $[M+H]^+$ , 65% Підраховано для  $C_{13}H_{19}N_2O_5S$ : 315).

(3c) 4-[2-Метокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензамід]-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід. (Сполука HA.  $X=OCH_3$ )

Суміш 2-метокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)бензойної кислоти (2.00г, 6.36ммоль) і карбонілдімідазолу (1.03г, 6.35ммоль) в дихлорметані (20мл) перемішували протягом трьох годин при 30°C. До реакційної суміші додавали 4-аміно-1-метил-3-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід (1.16г, 6.37ммоль) і триетиламін (0.64г, 6.32ммоль) і перемішували протягом 48 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, відокремлений органічний розчин упарювали у вакуумі з одержанням твердої речовини, яку сушили (40°C) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2.74г, 90%) у вигляді білої твердої речовини, т. пл. 182°C. Знайдено: C, 52.42; H, 6.36; N, 17.31; Підраховано для  $C_{21}H_{30}N_6O_5S$ : C, 52.71; H, 6.32; N, 17.56.  $\delta$  (DMSO): 0.90 (3H, t), 1.60 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.32 (4H, m), 2.42 (2H, t), 2.90 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.90 (2H, m), 9.70 (1H, s). m/z (знайдено: 479.2088  $[M+H]^+$ , 52%). Підраховано для  $C_{21}H_{31}N_6O_5S$ : 479.207665).

(3d) 1-[[3-(6.7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4.3-d]піримідин-5-іл)4-етоксибеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин. (Сполука IA)

До суспензії вказаної у заголовку сполуки із стадії 3с (200мг, 0.43ммоль) в етанолі (4мл) додавали трет.-бутоксид калію (146мг, 1.30ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 120 годин. Реакційну суміш охолоджували, і показник pH реакційної суміші доводили до 6 з допомогою розведеної соляної кислоти. Випалу в осад тверду речовину фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (60мг, 29%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини, яка має т. пл. 187°C.  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 1.00 (3H, t), 1.62 (3H, t), 1.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.95 (2H, t), 3.10 (4H, m), 4.30 (3H, s), 4.38 (2H, q), 7.15 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.82 (1H, s), 10.85 (1H, s). m/z (знайдено: 497.199635  $[M]^+$ , 100%). Підраховано для  $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ : 497.194695).

Наступну проміжну сполуку 3(e) одержували окремо і використовували в якості маркера для порівняння зразків ВЕРХ, одержаних з реакційної суміші на стадії 3(d).

Проміжна сполука прикладу 3(e) (IIIA,  $X=OCH_3$ ) і проміжна сполука IVA були виявлені з допомогою ВЕРХ у співвідношенні приблизно 3Ho 70:30.

(3e) 1-[3-(6.7-Дигідро-1-мбтилоксо-3-пропіл-1H-піразоло[4.3-d]піримідин-5-іл)4-метокси-фенілсульфонілі-4-метилпіперазин (Сполука IIIA.  $X=OCH_3$ )

До суспензії вказаної у заголовку сполуки із стадії 3с (0.75г, 1.57ммоль) в трет.-бутанолі (5мл) додавали трет.-бутоксид калію (0.176г, 1.57ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 96 годин. Реакційну суміш охолоджували, і випалу в осад тверду речовину фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (0.33г, 45.6%) у вигляді білої твердої речовини т. пл. 182°C.  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 1.02 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.92 (2H, t), 3.10 (4H, m), 4.15 (3H, s), 4.30 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.10 (1H, m).

Приклад 4:

(4a) Етил 3-етил-1H-піразол-5-карбоксилат

До перемішуваного, охолоджуваного льодом розчину діетилоксапату (59.8мл, 0.44моль) в абсолютному етанолі (200мл) в атмосфері азоту по краплях додавали розчин етоксиду натрію в етанолі (21% w/w; 143мл, 0.39моль), і одержаний розчин перемішували протягом 15 хвилин. Після цього по краплях додавали бутан-2-он (39мл, 0.44моль), охолоджувальну ванну видаляли, реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі і після цього протягом 6 годин при 40°C, потім 3Нову вводили охолоджувальну ванну. На наступному етапі по краплях додавали крижану оцтову кислоту (25мл, 0.44моль), одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин при 0°C, по краплях додавали гідрат гідразину (20мл, 0.44моль), після цього реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і перед випаровуванням при зниженому тиску підтримували при такій температурі протягом 18 годин. Залишок розділяли між дихлорметаном (300мл) і водою (100мл), після чого органічну фазу відділяли, промивали водою (2x100мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) і концентрували при 3Ниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (66.0г).  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 1.04 (3H, t), 1.16 (3H, t), 2.70 (2H, q), 4.36 (2H, q), 6.60 (1H, s). LRMS: m/z 169 (M+1)<sup>+</sup>.

(4b) 3-Етил-1 H-піразол-5-карбонова кислота

Водний розчин гідроксиду натрію (10M; 100мл, 1.0моль) додавали по краплях до перемішуваної суспензії сполуки з прикладу (4a) (66.0г, 0.39моль) в метанолі, і одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Холодну реакційну суміш концентрували при 3Ниженому тиску до кінцевого об'єму 200мл, розводили водою (200мл), і цю суміш промивали толуолом (3x100мл). Одержану водну фазу підкислювали концентрованою соляною кислотою до pH4, і білий осад збирали та сушили відсмоктуванням з

одержанням вказаної у заголовку сполуки (34.1г).  $\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 1.13 (3H, t), 2.56 (2H, q), 6.42 (1H, s).

(4с) 3-Етил-4-нітро-1 Н-піразол-5-карбонова кислота

До перемішуваної, охолоджуваної льодом насиченої азотної кислоти (16.0мл) по краплях додавали насичену сірчану кислоту (17.8мл), одержаний розчин нагрівали до 50°C, протягом 30 хвилин порціями додавали 3-етил-1Н-піразол-5-карбонову кислоту, при цьому підтримуючи температуру реакції на рівні нижче 60°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 18 годин при 60°C, давали охолонути, після чого виливали на лід. Вказану у заголовку сполуку одержували у вигляді коричневої твердої речовини (64%).  $\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 1.18 (3H, t), 2.84 (2H, m), 13.72 (1H, s).

(4d) 3-Етил-4-нітро-1Н-піразол-5-карбоксамід

Розчин сполуки з прикладу (4с) (15.4г, 0.077моль) в тіонілхлориді (75мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин, і після цього холодну реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок азеотропували тетрагідрофураном (2х50мл) і після цього суспендували в тетрагідрофурани (50мл), після чого перемішувану суспензію охолоджували льодом і обробляли газоподібним аміаком 1 години. Додавали воду (50мл), і одержану суміш випаровували при 3Ниженому тиску з одержанням твердої речовини, з якої після розтирання у порошок з водою і висушування відсмоктуванням одержували вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (90%).  $\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 1.17 (3H, t), 2.87 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.90 (1H, s). LRMS: m/z 185 (M+1)<sup>+</sup>.

(4е) 5-Етил-4-нітро-1-(2-піридилметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід. (Сполука VIIIВ) До суспензії сполуки з прикладу (4d) (800г, 4.34моль) в ацетонітрилі (51) додавали карбонат цезію (1.414кг, 4.34моль), і суміш нагрівали до 60°C. Додавали 2-хлорметилпіридин (664.7г, 5.23моль), і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 7 годин, після чого додавали воду (9.51), і реакційну суміш охолоджували до 10°C. В результаті гранулювання цієї суміші утворювався осад, який фільтрували і сушили з одержанням 3-етил-4-нітро-1-(піридин-2-іл)метил-піразол-5-карбоксаміду (367г). До фільтрату додавали хлорид натрію (1.58кг), і розчин екстрагували етилацетатом (4х1.751). Об'єднані органічні екстракти дистильовали з метою видалення приблизно 10 л розчинника, до гарячого (69-76°C) розчину протягом 35 хвилин додавали толуол (5.6л), і суміші давали охолонути. Одержану суспензію гранулювали при температурі нижче 10°C протягом 30 хвилин, фільтрували, тверду речовину промивали сумішшю етилацетату з толуолом (50:50) (600мл) і сушили (60°C) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (624г, 52%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини,  $\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 1.08 (3H, t), 3.02 (2H, q), 5.53 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.52 (1H, d). LRMS: m/z 276 (M+1)<sup>+</sup>.

(4f) 4-Аміно-5-етил-1-(2-піридилметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід. (Сполука IXВ) Суміш каталізатора Ліндлара (Lindlar catalyst) (2г) і вказаної у заголовку сполуки прикладу (4е) (20г, 72.7моль) в етанолі (160мл) гідрували протягом 48 годин при 345кПа (50псі) і 50°C, після чого охолоджували і фільтрували. Фільтрат об'єднували з продуктом промивання фільтра IMS (50мл) і концентрували при зниженому тиску до об'єму 100мл. Решту етанолу видаляли дистильованням і замінювали етилацетатом, доки не досягали верхньої межі температури 77°C. Охолоджену суміш гранулювали при 4°C, фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (13.17г, 73%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини,  $\delta$  (DMSO<sub>d6</sub>): 0.90 (3H, t), 2.54 (2H, q), 4.48 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.89 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.50 (1H, d). LRMS: m/z 246(M+1)<sup>+</sup>.

(4g) 2-Хлор-5-(4-етил-1-піперазинілсульфоніл)бензойна кислота (Сполука VIIВ. X=Cl) 2-Хлор-5-хлорсульфонілбензойну кислоту (51.02г, 0.2моль) з прикладу (2а) у воді охолоджували до 5°C. Показник рН реакційної суміші доводили до 2.2 з допомогою водного гідроксиду натрію (5М), додавали N-етилпіперазин, і показник рН доводили до 5.5. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при температурі навколишнього середовища. Випалу в осад тверду речовину фільтрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки. В результаті перекристалізації вказаної у заголовку сполуки із суміші ацетону з водою одержували тверду речовину, що має т. пл. 267-269°C.  $\delta$  (DMSO): 1.00 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.00 (4H, m), 7.75 (2H, s), 7.95 (1H, s), m/z (знайдено: 333 [M+H]<sup>+</sup>, 100% Підрховано для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 333).

(4h) 4-[2-Хлор-5-(4-етил-1-піперазинілсульфоніл)бензамідо]-5-етил-1-(2-піридилметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід. (Сполука IIB. X=Cl)

До суспензії 2-хлор-5-(4-етил-1-піперазинілсульфоніл)бензойної кислоти (5.0г, 16.4ммоль), 1-(3-диметиламінопропш)-3-етил карбодіімід гідрохлориду (3.15г, 16.4ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (2.22г, 16.4ммоль) в дихлорметані (50мл) додавали 4-аміно-5-етил-1-(2-піридилметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід (сполука IXВ) (4.02г, 16.4ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2.26г, 24.7%) у вигляді білої твердої речовини, т. пл. 185°C. Знайдено: C, 53.26; H, 5.38; N, 17.13. Підрховано для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: C, 53.61; H, 5.40; N, 17.51.  $\delta$  (DMSO): 0.90 (3H, t), 1.20 (3H, t), 2.30 (2H, q), 2.21 (4H, m), 2.70 (2H, q), 2.95 (4H, m), 5.50 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.85 (3H, m), 7.93 (1H, s), 8.55 (1H, d), 9.92 (1H, s). m/z (знайдено: 560.1835 ([M+H]<sup>+</sup>, 65 %). Підрховано для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 560.184677).

(4i) 1-Етил-4-{3-[3-етил-6.7-дигідро-7-оксо-2-(2-піридилметил)2Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-4-пропоксифенілсульфоніл}піперазин. (Сполука IB)

До суспензії сполуки з прикладу 4(h) (1.5г, 2.68ммоль) в пропан-1-олі (10мл) додавали трет.-бутоксид калію (0.90г, 8.02ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували, і випалу в осад тверду речовину фільтрували і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1.16г, 80%). В результаті перекристалізації вказаної у заголовку сполуки з метилізобутилкетону одержували тверду речовину, що має т. пл. 95°C.  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.00 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.30 (3H, t), 2.02 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.50 (4H, m), 3.10 (6H, m), 4.13 (2H, t), 5.70 (2H, s), 7.20 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.55 (1H, m), 8.80 (1H, m), 10.60 (1H, s). m/z (знайдено: 566.257068 ([M+H]<sup>+</sup>, 100 %). Підрховано для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 566.257068).



При відборі зразків із реакційної суміші з допомогою ВЕРХ результат показує, що в ході реакції головним чином задіяна проміжна сполука IVB.

Таким чином, у даному винаході запропоновано прекрасний спосіб одержання сполук формули I, який є надійним (уникається потреба у застосуванні карциногенних алкілюючих реагентів), економічним за рахунок використання легкодоступних сировинних матеріалів, і який включає нову реакцію заміщення та замикання кільця в одному реакційному об'ємі.