



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 976**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07857066 .0**

96 Fecha de presentación : **21.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125821**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sildenafilo.**

30 Prioridad: **21.12.2006 PCT/CN2006/003530**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.11.2011

73 Titular/es:
KRKA TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO
Smarjeska Cesta 6
8501 Novo Mesto, SI

72 Inventor/es: **Tian, Guanghui;**
Zhu, Yi;
Liu, Zheng;
Wang, Zhen;
Shen, Jingsham;
Bombek, Sergeja y
Stropnik, Tadej

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 367 976 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

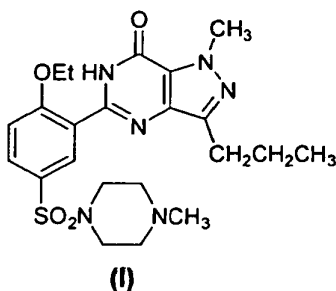
Procedimiento para la preparación de sildenafil.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sildenafil y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere asimismo a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende sildenafil o su sal o solvato farmacéuticamente aceptables. Además, la invención se refiere a los productos intermedios apropiados para la utilización en los procedimientos mencionados, así como en procedimientos para su preparación.

10

Antecedentes de la invención

El compuesto de fórmula (I):



15

que presenta el nombre químico de 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también es conocido por su nombre genérico, sildenafil. El compuesto se utilizó originariamente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como angina, hipertensión, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, etc. Se descubrió posteriormente que este compuesto es particularmente útil en el tratamiento de la enfermedad de la disfunción eréctil masculina.

20

El sildenafil es un inhibidor selectivo fosfodiesterásico del tipo 5. Este compuesto y su preparación se dieron a conocer originariamente en el documento EP-A-0 463 756 (que corresponde al documento CN1057464A), resultando de utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades cardiovasculares. Su utilización en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina se dio a conocer primero en el documento WO-A-94/28902 (que corresponde al documento CN1124926A). Un procedimiento mejorado para la preparación del sildenafil se describe en el documento EP-A-0 812 845 (que corresponde al documento CN1168376A). El documento CN1208337C da a conocer un procedimiento para la preparación de sildenafil mediante un oxidante inorgánico. Los documentos CN1176081C y CN1281851A describen dos procedimientos para la preparación de sildenafil y de sus productos intermedios. Biorgg, Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1983-1986, describe un proceso de convergencia utilizando reactivos soportados en polímeros en una reacción multietapa, que da lugar a una preparación eficiente y limpia sin necesidad de procedimientos convencionales de purificación. El documento US-B-6 204 383 da a conocer un procedimiento que utiliza un producto intermedio menos básico en la preparación del sildenafil. El documento WO-A-2001/019827 da a conocer un procedimiento para la preparación del sildenafil con un coste eficiente mediante la metilación.

25

30

35

La mayoría de los procedimientos para la preparación del sildenafil en la técnica anterior, produjeron reacciones secundarias. Por tanto, el rendimiento del producto final es reducido y la utilidad de estos procedimientos de la técnica anterior en la industria farmacéutica es limitado.

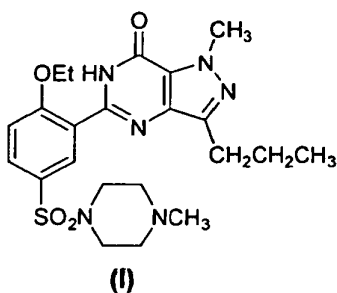
40

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación del sildenafil y de sus productos intermedios, cuyo procedimiento tiene muchas ventajas con respecto a los procedimientos de la técnica anterior, tales como la reducción de las reacciones secundarias y la mejora del rendimiento del producto.

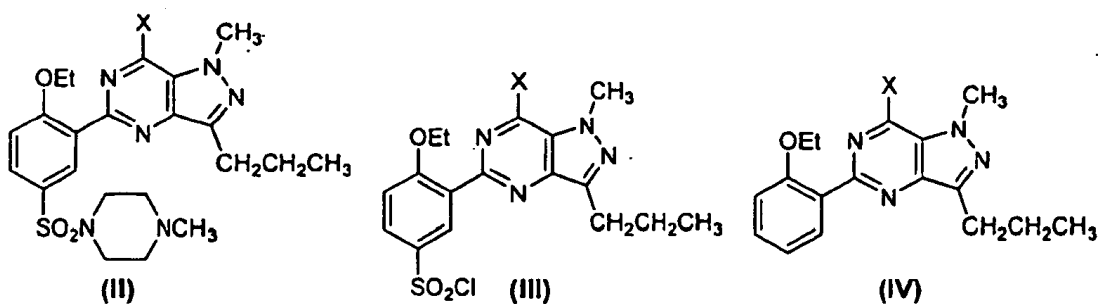
45

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I):



que comprende la etapa de conversión de un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV):

5

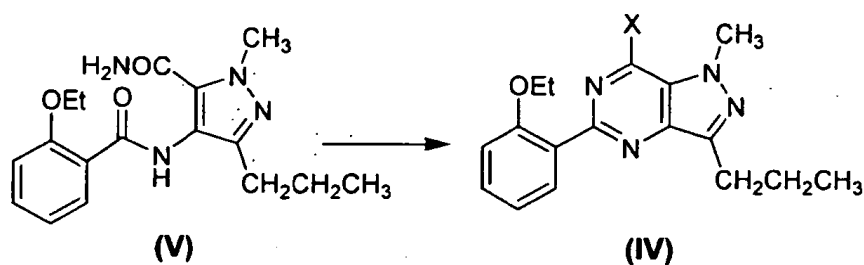


en las que X es halógeno, preferentemente Cl o Br,

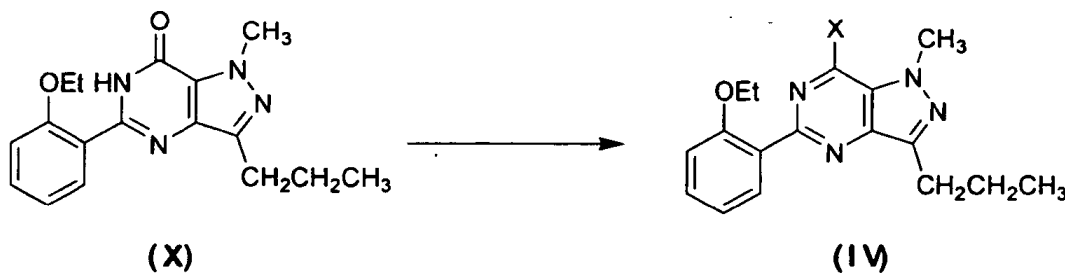
10 en una o más etapas, para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV), que comprende la ciclización del compuesto de fórmula (V) en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas en cualquier proporción:

15



halogenando el compuesto de fórmula (X) en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas en cualquier proporción:



20

en el que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

Según una forma de realización preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV), el compuesto de fórmula (IV) se obtiene

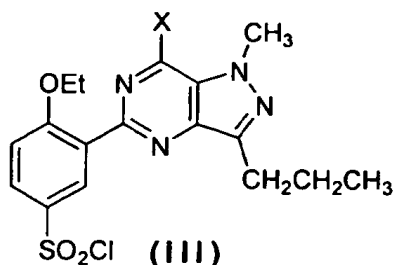
5 tratando el compuesto de fórmula (V) con POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas en cualquier proporción a 50-120°C preferentemente a 80-120°C, seguido opcionalmente por el vertido de la mezcla de reacción en agua, hielo o sus mezclas, y recuperando el precipitado que es el compuesto deseado de fórmula (IV), o

10 tratando el compuesto de fórmula (X) con POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas en cualquier proporción a 50-120°C preferentemente a 80-120°C, seguido opcionalmente por el vertido de la mezcla de reacción en agua, hielo o sus mezclas, y recuperando el precipitado que es el compuesto deseado de fórmula (IV);

en el que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

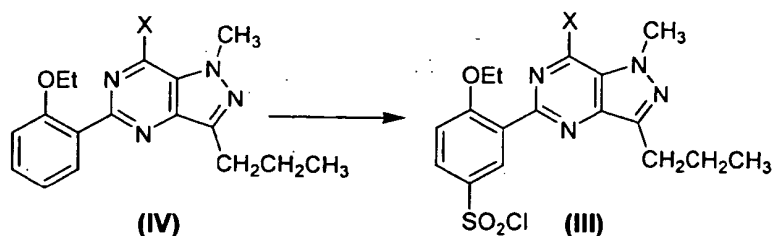
15 La reacción puede opcionalmente llevarse a cabo en presencia de benceno, tolueno, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, THF, dioxano o sus mezclas en cualquier proporción.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (III):

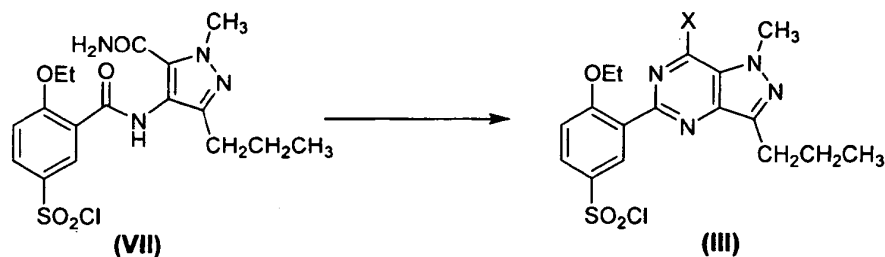


20 en el que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

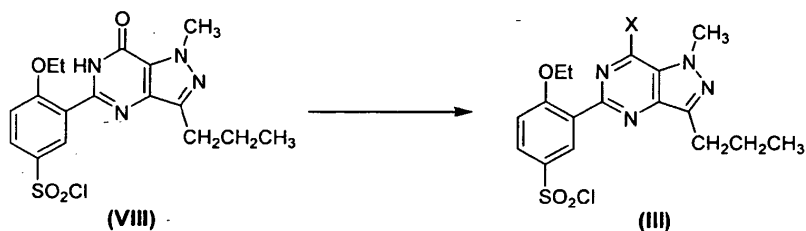
25 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III), que comprende la clorosulfonación del compuesto de fórmula (IV) en presencia de ácido clorosulfónico:



la ciclización del compuesto de fórmula (VII) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas en cualquier proporción:



30 halogenando el compuesto de fórmula (VIII) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas en cualquier proporción:



en el que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

- 5 Según una forma de realización preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula **(III)**, el compuesto de fórmula **(III)** se obtiene

tratando el compuesto de fórmula **(IV)** con ácido clorosulfónico, preferentemente a una temperatura de 0-50°C, más preferentemente a 0-25°C, seguido opcionalmente por el vertido de la mezcla de reacción en agua, hielo o sus mezclas, y recuperando el precipitado para dar lugar al compuesto deseado de fórmula **(III)**, o

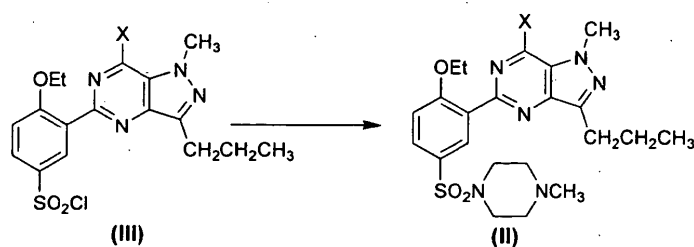
calentando el compuesto de fórmula **(VII)** en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas en cualquier proporción a 50-120°C, preferentemente 80-120°C, seguido opcionalmente por el vertido de la mezcla de reacción en agua, hielo o sus mezclas, y recuperando el precipitado que es el compuesto deseado de fórmula **(III)**, o

calentando el compuesto de fórmula **(VIII)** en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas en cualquier proporción a 50-120°C, preferentemente 80-120°C, seguido opcionalmente por el vertido de la mezcla de reacción en agua, hielo o sus mezclas, y recuperando el precipitado que es el compuesto deseado de fórmula **(III)**;

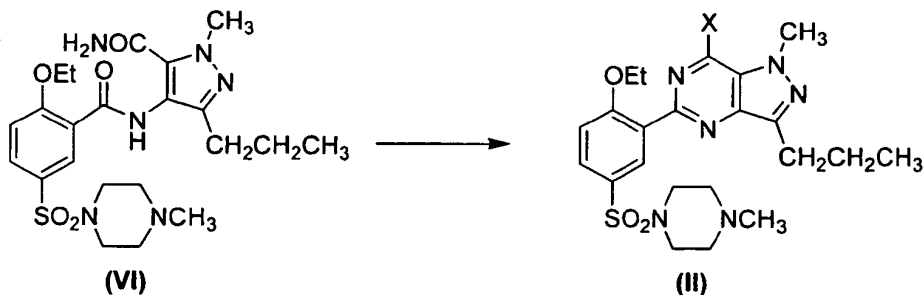
en el que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

En el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula **(III)**, la reacción de ciclización y la reacción de halogenación pueden llevarse a cabo opcionalmente en presencia de benceno, tolueno, CH₂Cl₂, CHCl₃, ClCH₂CH₂Cl, THF, dioxano o sus mezclas en cualquier proporción.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula **(II)**, que comprende el tratamiento del compuesto de fórmula **(III)** con 1-metilpiperazina:



la ciclización del compuesto de fórmula **(VI)** en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas en cualquier proporción:



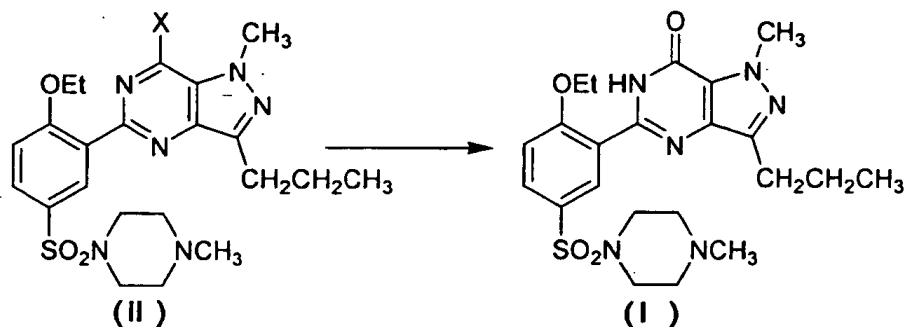
en el que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

El compuesto de fórmula **(II)** puede obtenerse preferentemente disolviendo el compuesto de fórmula **(III)** en un

disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por haluros alquilo, cetonas alifáticas inferiores, y éteres, seguido por la adición de una base y 1-metilpiperazina y recuperando el compuesto deseado a partir de la mezcla de reacción, o ciclizando el compuesto de fórmula (VI) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas en cualquier proporción.

La reacción de ciclización mencionada anteriormente puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de benceno, tolueno, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, THF, dioxano o sus mezclas en cualquier proporción.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir del compuesto de fórmula (II),



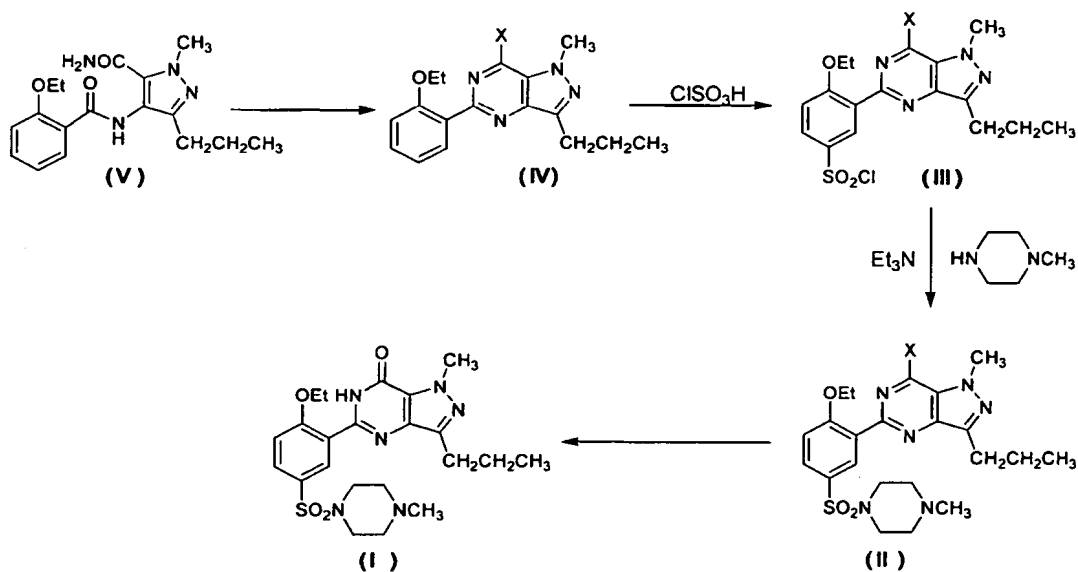
en el que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

La reacción anterior puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por agua, metanol, etanol, isopropanol, $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}$, glicol, éter monometilo etilenglicol, o sus mezclas. Además, puede llevarse a cabo opcionalmente añadiendo una base, tal como un alcóxido metal alcalino, un metal alcalino o un hidruro metálico alcalinotérreo, una amina, un derivado metálico amínico, un hidróxido, un carbonato, un bicarbonato o una mezcla suya en cualquier proporción, o añadiendo un ácido tal como el clorhídrico, el sulfúrico, el fosfórico, el cítrico, el tartárico, el maleico o una mezcla suya.

En el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), el producto intermedio (II) puede obtenerse preferentemente mediante el procedimiento anterior.

Según una forma de realización particular de la presente invención, el procedimiento para la preparación del compuesto (I) es tal como se detalla en el esquema 1:

Esquema 1



en que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

Comparada con los procedimientos de la técnica anterior, la presente invención reduce las reacciones secundarias, que se encuentran habitualmente en las ciclizaciones catalizadas por álcalis, y en otras etapas en la preparación del sildenafil. Las mejoras proporcionan mejores rendimientos y un control más fácil de la reacción, que es, por tanto, particularmente apropiada para una preparación a gran escala.

Iniciándose a partir del compuesto de fórmula (V), el compuesto de fórmula (III) puede obtenerse mediante el producto intermedio (IV), o utilizando una síntesis de recipiente único. Según este último procedimiento, el compuesto de fórmula (V) es sometido a ciclización, seguido por la adición del reactivo de clorosulfonación sin purificación del producto intermedio. El procedimiento preferido y que se detalla es el siguiente:

El compuesto de fórmula (V) se añade a POX₃ o PX₃ en un baño de hielo. Después de 10 minutos, la mezcla se calienta lentamente a 80°C durante 1-10 horas. Cuando la reacción ha finalizado, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade lentamente ácido clorosulfónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1-5 horas y se vierte en agua, hielo machacado o una mezcla suya. El sólido blanco que precipita se filtra y se lava con agua helada, seguido por secado al vacío para proporcionar el compuesto de fórmula (III).

Esta reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente apropiado seleccionado de entre benceno, tolueno, CH₂Cl₂, CHCl₃, ClCH₂CH₂Cl, THF, dioxano y sus mezclas.

En los procedimientos de los que se ha informado anteriormente para la preparación del sildenafil, la ciclización se lleva a cabo en presencia de un álcali fuerte, que habitualmente da lugar a reacciones secundarias, por ejemplo, la isomerización de la estructura pirimidínica y la fragmentación del grupo 5-etoxi en el anillo bencénico. En consecuencia, el rendimiento es escaso. La presente invención supera las desventajas del procedimiento tradicional. La ciclización se lleva a cabo en presencia de POX₃ o PX₃. El producto ciclado es estable. No existe reacción secundaria de isomerización de la estructura pirimidínica ni de fragmentación del grupo etoxi en el anillo bencénico. Además, en la etapa siguiente de clorosulfonación, el POX₃ restante puede evitar la hidrólisis del compuesto de fórmula (III). De acuerdo con esto, el rendimiento aumenta en gran manera.

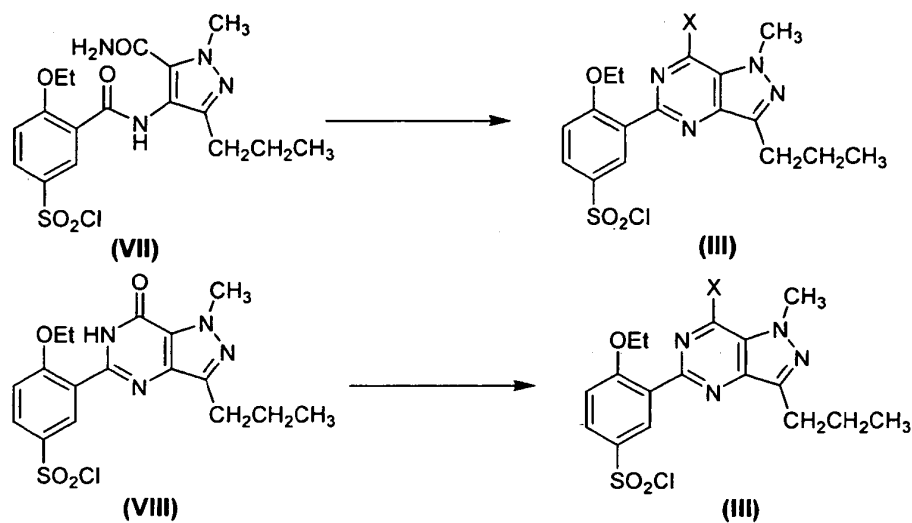
El compuesto de fórmula (II) se obtiene preferentemente tratando el compuesto de fórmula (III) con 1-metilpiperazina en presencia de un agente eliminador de ácidos. Según una forma de realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente apropiado y se añade el agente eliminador de ácidos. La temperatura de la reacción se mantiene por debajo de los 10°C, y se añaden lentamente 1,1 equivalentes de 1-metilpiperazina. La agitación continúa durante 1-3 horas a temperatura ambiente. Entonces, se añade agua destilada y la mezcla se extrae con disolvente orgánico. La fase orgánica se lava con NH₄Cl saturado y salmuera, y se seca con Na₂SO₄. El disolvente se evapora al vacío para dar lugar al compuesto deseado de fórmula (II) como un polvo blanco.

El disolvente apropiado puede seleccionarse a partir de haluros alquílicos, tales como CH₂Cl₂, CHCl₃ o ClCH₂CH₂Cl; cetonas alifáticas inferiores tales como acetona; éteres tales como THF o éter monometilo etilenglicol; y sus mezclas.

El agente de eliminación ácida puede seleccionarse a partir de bases inorgánicas, tales como carbonatos, bicarbonatos o hidróxidos; o a partir de bases orgánicas tales como trietilamina.

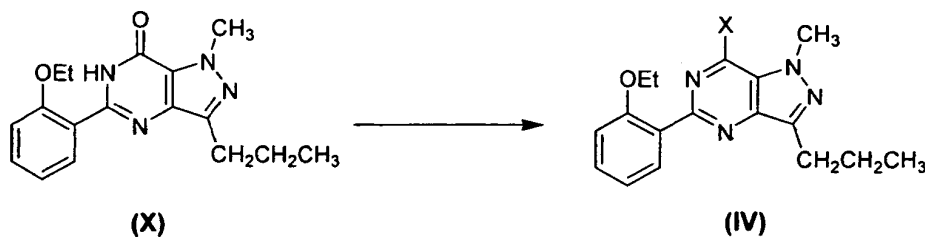
La reacción para la preparación de sildenafil a partir del compuesto de fórmula (II), puede llevarse a cabo bajo condiciones alcalinas, neutras o ácidas. Preferentemente, la base se selecciona a partir de alcóxidos metálicos alcalinos, hidruros metálicos alcalinos, hidruros metálicos alcalinotérreos, aminas, preferentemente trietilamina, derivados metálicos de amina, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, y sus mezclas. Preferentemente, el ácido se selecciona a partir del ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico y sus mezclas. Preferentemente, el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por agua o mezclas de agua con metanol, etanol, isopropanol, t-C₄H₉OH, glicol y/o éter monometilo etilenglicol. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) se disuelve en una mezcla disolvente de agua y terc-butanol, a la que se añade un equivalente NaHCO₃. La mezcla se calienta a 70°C durante 2 horas, para dar lugar al compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (III) puede también obtenerse mediante ciclización del compuesto de fórmula (VII) o halogenación del compuesto de fórmula (VIII), de la manera siguiente:



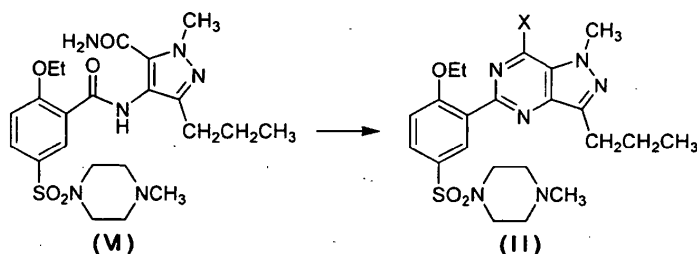
en la que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

- 5 El compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse también mediante halogenación del compuesto de fórmula (X):



en la que X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

- 10 Las tres reacciones mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas. Alternativamente, puede llevarse a cabo en disolventes tales como benceno, tolueno, CH_2Cl_2 , CHCl_3 o $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ u otros disolventes.
- 15 El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse asimismo a partir del compuesto de fórmula (VI) en presencia de POCl_3 .

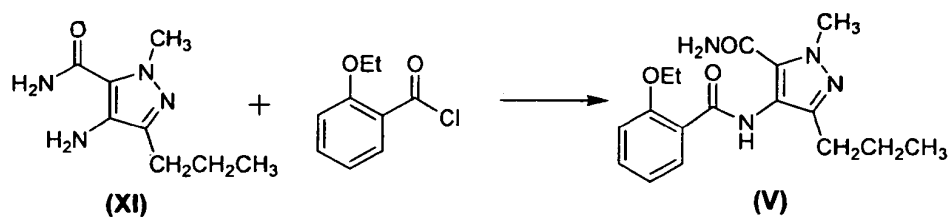


- 20 en el que X es Cl.

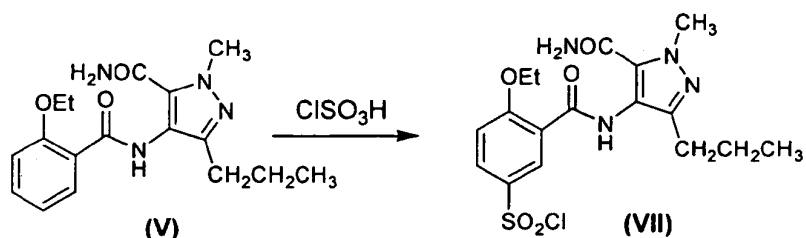
Con respecto a la preparación de los compuestos de fórmulas (VIII) y (X), véase también EP-A-0 463 756 (que corresponde a CN1028758C). Con respecto a la preparación del compuesto de fórmula (VI), véase asimismo EP-A-0 812 845 (que corresponde a CN1106399C).

- 25 El producto intermedio (V) según este procedimiento puede prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos en la literatura. Por ejemplo, puede obtenerse tratando el cloruro de 2-etoxibenzoilo con 1-metil-3-n-propil-

4-aminopirazol-5-carboxamida (XI):



5 El compuesto de fórmula (VII) puede obtenerse a partir del compuesto de fórmula (V) mediante procedimientos convencionales conocidos en la literatura.



10 Los compuestos preparados según el procedimiento de la presente invención pueden presentar distintas formas cristalinas. Una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), es decir, la base libre de sildenafil, se describe en Melnikov *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003, 92, 2140-2143.

15 El procedimiento de la presente invención puede comprender además la transformación del compuesto de fórmula (I) en su sal o solvato farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida del compuesto de fórmula (I) es el citrato de sildenafil.

20 Los procedimientos para la preparación de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) se conocen generalmente en la técnica. Dichos procedimientos, así como distintas sales de sildenafil y sus formas polimórficas, se dan a conocer generalmente en Badwan *et al.*, Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Vol 27, Academic Press, 2001; Admour *et al.*, "Solid State Modification and Transformation in Sildenafil and Terfenadine Salts", MSc. Tesis, Jordan University of Science and Technology, Irbid, Jordan, enero de 1999; 46th APV Congress, Berlin, del 3 al 6 de abril del 2000, páginas 639-640; documentos WO-A-2004/072079; WO-A-2005/067936; WO-A-2007/080362; WO-A-2007/110559; y Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2002, 19, 173-175.

25 Según una forma de realización preferida, la transformación del compuesto de fórmula (I) en citrato de sildenafil se obtiene poniendo en contacto el compuesto de fórmula (I) con ácido cítrico en un disolvente apropiado, preferentemente metanol.

30 Un procedimiento particularmente preferido para la preparación de citrato de sildenafil comprende las etapas que consisten en:

- (i) suspender la base libre de sildenafil en metanol y calentar la solución a 45-65°C;
- (ii) añadir ácido cítrico, preferentemente ácido cítrico anhidro, y metanol a la suspensión de la etapa (i), preferentemente a una temperatura de 50-60°C y calentar a continuación la mezcla hasta reflujo para obtener una solución;
- (iii) concentrar la solución para reducir el volumen de la mezcla, preferentemente a menos del 50%, más preferentemente a menos del 35% de su volumen previo, para obtener una suspensión;
- (iv) enfriar la suspensión a temperatura ambiente; y
- (v) recuperar los cristales resultantes, preferentemente mediante filtración.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye el compuesto de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptables, en combinación con, por lo menos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye la etapa que consiste en preparar el compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptables según los procedimientos de la invención, tal como se ha descrito anteriormente.

Las preparaciones farmacéuticas del sildenafil y del citrato de sildenafil pueden prepararse tal como se conoce generalmente en la técnica. Las formulaciones apropiadas se dan a conocer, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 941 075, EP-A-0 960 621, JP-A-10298062, WO-A-2004/017976, WO-A-2004/072079 e IPCOM000146068D.

Se proporcionan a continuación unos ejemplos explicativos y no limitativos de la invención.

Ejemplos

Se midieron las temperaturas de fusión en los capilares abiertos de un dispositivo BUCHI-510 preparado para su medición, y no se corrigieron. Se midieron los espectros EI-MS en un espectrómetro Finnagan MAT-95, a 70 eV y una temperatura de la fuente iónica de 200; los espectros ¹H RMN se determinaron en una solución CDCl₃ en un espectrómetro Varian Mercury 300. Todos los resultados espectrales coincidían con los resultados esperados. Las abreviaciones convencionales se utilizan para designar los picos mayores; por ejemplo, s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete. Tal como se utiliza en la presente memoria, temperatura ambiente significa entre 20 y 25°C.

Ejemplo 1

Preparación 1:

1-metil-3-n-propil-4-(2-etoxibenzamido)-pirazol-5-carboxamida (V)

En un recipiente de tres cuellos de 250 ml, se disolvió (XI) (20 g, 0,11 moles) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (22,2 g, 0,22 moles), para preparar una solución en un baño de hielo. Se añadió a la solución cloruro de etoxibenzoilo por debajo de 5°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 40 ml de agua para detener la reacción, y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y la solución acuosa de carbonato sódico de hidrógeno, se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido por concentración. El residuo resultante se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo, para obtener (V) (31,5 g, rendimiento del 87%), como un sólido blanco. p.f. 153-154°C. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,93 (3H, t), 1,54 (3H, t), 1,65 (2H, m), 2,54 (2H, t), 4,06 (3H, s), 4,31 (2H, q), 5,62 (1H, br s), 7,05 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,54 (1H, t), 7,91 (1H, br s), 8,27 (1H, dd), 9,97 (1H, s).

Preparación 1a:

1-metil-3-n-propil-4-(2-etoxibenzamido)-pirazol-5-carboxamida (V)

En un recipiente de tres cuellos de 250 ml, se disolvió (XI) (21,8 g, 0,10 moles) en acetato de etilo (200 ml) y trietilamina (32 ml, 0,23 moles), para preparar una solución en un baño de hielo. Se añadió a la solución cloruro de 2-etoxibenzoilo (17,0 ml, 0,11 moles) por debajo de 5°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 170 ml de agua y éter de petróleo (100 ml) para detener la reacción, y la mezcla se agitó durante otras 0,5 horas. El sólido se filtró y vertió en agua (170 ml) y se agitó durante 0,5 horas, filtrándose y secándose (70°C, 12 horas), para conseguir el compuesto (V) como un sólido blanco (32,0 g, rendimiento del 95%), temperatura de fusión 153-154°C. El producto se recristalizó a partir del acetato de etilo/éter de petróleo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (3H, t), 1,54 (3H, t), 1,65 (2H, m), 2,54 (2H, t), 4,06 (3H, s), 4,31 (2H, q), 5,62 (1H, br s), 7,05 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,54 (1H, t), 7,91 (1H, br s), 8,27 (1H, dd), 9,47 (1H, s).

Preparación 2:

4-[2-etoxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-carboxamida (VII)

El compuesto de fórmula se añadió (V) (5 g, 0,015 moles) paso a paso al ácido clorosulfónico (10 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y entonces, el baño de hielo se retiró. La reacción continuó durante otras 2 horas. El residuo se vertió en agua helada. El sólido resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua helada hasta que el filtrado se convirtió en neutro, y se secó al vacío para obtener (VII) (3,5 g), como un sólido blanco, con un rendimiento del 54%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,94 (3H, t), 1,62 (3H, t), 1,66 (2H, m), 2,53 (2H, t), 4,06 (3H, s), 4,46 (2H, q), 5,72 (1H, s), 7,25 (1H, t), 7,62 (1H, s), 8,18 (1H, dd), 8,95 (1H, d), 9,20 (1H, s).

Preparación 3:

7-cloro-1-metil-5-(2-etoxifenil)-3-n-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina (**IV**) (X=Cl)

5 **Procedimiento 1**

Se añadió (**V**) (5 g, 0,015 moles) a un recipiente de 3 cuellos de 50 ml en un baño de hielo. Se añadió POCl₃ (20 ml) gota a gota al recipiente para preparar una solución. La solución se calentó a 80°C durante 2 horas, vertiendo la mezcla en agua helada para detener la reacción, extrayéndose entonces la mezcla con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro (2 g), seguido por concentración al vacío, para obtener (**IV**) (X=Cl, 4,1 g, rendimiento del 82%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,03 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,90 (2H, m), 3,10 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,38 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,07 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,79 (1H, dd), EI-MS m/z 330 (M+, 76), 332 (25), 315 (52), 317 (15), 294(100), 296(32), 279(60), 261(28), 159(20).

15 **Procedimiento 2**

Se añadió (**X**) (5 g, 0,015 moles) a un recipiente de 3 cuellos de 50 ml en un baño de hielo. Se añadió POCl₃ (20 ml) gota a gota al recipiente para preparar una solución. La solución se calentó a 80°C durante 2 horas, vertiendo la mezcla en agua helada para detener la reacción, extrayéndose entonces la mezcla con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro (2 g), seguido por concentración al vacío, para obtener (**IV**) (X=Cl, 4,4 g, rendimiento del 83%) como un sólido blanco.

Procedimiento 3

25 Se disolvió en benceno (20 ml) (**V**) (5 g, 0,015 moles). Se añadió gota a gota a la solución en un baño de hielo, una solución de POCl₃ (2,8 ml) en benceno, retirándose entonces el baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas, y el benceno se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua helada (20 ml) y la solución se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro (2g), seguido por concentración para obtener (**IV**) (X=Cl, 3,6 g, rendimiento del 72%), como un sólido blanco.

Preparación 4

35 7- cloro-1-metil-5-[2-etoxi-5-(clorosulfonyl)fenil]-3-n-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina (**III**) (X=Cl)

Procedimiento 1

40 Se añadió (**V**) (5 g, 0,015 moles) a un recipiente de tres cuellos, de 50 ml en un baño de hielo, añadiéndose entonces POCl₃ (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, y la solución obtenida se enfrió entonces a una temperatura inferior a 5°C. Se añadió ácido clorosulfónico (10 ml) a la mezcla de reacción. Tras 30 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (20 ml). El sólido resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua helada hasta que el filtrado se convirtió en neutro, y se secó al vacío durante 3 horas para obtener (**III**) (X=Cl, 5,7 g) con un rendimiento del 88%, p.f. 155 - 156 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,04 (3H, t), 1,43 (3H, t), 1,89 (2H, m), 3,09 (-2H, t), 4,27 (2H, q), 4,42 (3H, s), 7,19 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 8,46 (1H, d), EI-MS m/z 430(31), 428 (M+, 41), 413(45), 415(34), 393(20), 357(24), 328(25), 292(100).

Procedimiento 2

50 Se añadió (**IV**) (X=Cl, 3 g) a un matraz de 50 ml, y se añadió entonces el ácido clorosulfónico (6 ml) para preparar una solución en un baño de hielo. 30 minutos más tarde, el baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces, la mezcla se vertió en el agua con hielo (15 ml). El sólido resultante se recuperó mediante filtración, y se lavó con agua con hielo hasta que el filtrado se convirtió en neutro, secándose al vacío a 35°C para obtener (**III**) (X=Cl, 2,8 g, rendimiento del 72%).

Procedimiento 3

60 Se añadió (**VII**) (5 g, 0,012 moles) a un matraz de 50 ml, añadiendo lentamente 10 ml de POCl₃ para preparar una solución. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas y se vertió entonces en agua con hielo (20 ml), recuperándose el sólido resultante mediante filtración y lavándose con agua helada hasta que el filtrado se volvió neutro, secándose al vacío para obtener (**III**) (X=Cl, 3,2 g, rendimiento del 64%).

Procedimiento 4

65 Se añadió (**VIII**) (5 g, 0,012 moles) a un matraz de 50 ml, añadiendo lentamente 10 ml de POCl₃ para preparar una solución. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas y se vertió entonces en agua con hielo (20 ml),

recuperándose el sólido resultante mediante filtración y lavándose con agua helada hasta que el filtrado se volvió neutro, secándose al vacío para obtener **(III)** (X=Cl, 4,8 g, rendimiento del 92%).

Procedimiento 5

Se añadió **(VIII)** (5 g, 0,012 moles) a un matraz de 50 ml, añadiendo lentamente 10 ml de POCl₃ para preparar una solución. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas y se vertió entonces en agua con hielo (20 ml), recuperándose el sólido resultante mediante filtración y lavándose con agua helada hasta que el filtrado se volvió neutro, secándose al vacío para obtener **(III)** (X=Cl, 4,8 g, rendimiento del 92%).

Procedimiento 6

Se disolvió **(VIII)** (5 g, 0,012 moles) en benceno (40 ml). Se añadió entonces PCl₅ a la solución en un baño de hielo. 30 minutos después, el baño de hielo se retiró, calentándose la mezcla de reacción a 90°C durante 2 horas, vertiéndola entonces en el agua helada (20 ml), recuperándose entonces el sólido resultante mediante filtración y lavándose con agua helada hasta que el filtrado resultó neutro, secándose al vacío para obtener **(III)** (X=Cl, 3,5 g, rendimiento del 67%), como un sólido blanco.

Preparación 5:

7-cloro-1-metil-5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonil)-fenil]-3-n-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina **(II)** (X=Cl)

Procedimiento 1

Se disolvió **(III)** (X= Cl, 2 g) en diclorometano (20 ml) y trietilamina (0,94 g, 9,3 mmoles) para preparar una solución. Se añadió entonces gota a gota a la solución en un baño de hielo una solución de 1-metilpiperazina (0,51 g, 5,1 mmoles) en diclorometano (5 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml), sacándose sobre Na₂SO₄ anhidro (1 g) durante 30 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, para conseguir **(II)** en bruto como un sólido blanco. El producto en bruto se purificó mediante recristalización a partir del éter de diclorometano/petróleo para obtener **(II)** (X=Cl, 1,95g, rendimiento del 85%, como cristales blancos de aguja. p.f. 157 - 159 °C, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,03 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,90 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,69 (4H, s), 3,04 (2H, t), 3,23 (4H, s), 4,19 (2H, q), 4,37 (3H, s), 7,10 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,17 (1H, s) EI-MS m/z 494 (2), 492 (M+, 6), 424 (2), 422 (7), 330 (7), 99(100).

Procedimiento 2

Se añadió **(VI)** (2 g, 0,004 moles) a un matraz de 50 ml. Se añadieron lentamente 10 ml de POCl₃ para preparar una solución. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas y entonces se vertió en agua helada (8 ml). El sólido blanco resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua helada hasta que el filtrado resultó neutro, secándose al vacío para obtener **(II)** (X=Cl, 1,5 g, rendimiento del 75%) como un sólido blanco.

Procedimiento 3

Se disolvió **(VI)** (2 g, 4 mmoles) en benceno (10 ml). Una solución de POCl₃ (0,65 ml) en benceno (2 ml), se añadió lentamente a la solución, calentándose la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas y vertiéndola entonces en agua helada (8 ml). El sólido blanco resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua helada hasta que el filtrado resultó neutro, y se secó al vacío para obtener **(II)** (X=Cl, 1,4 g, rendimiento del 70%) como un sólido blanco.

Preparación 6:

1-metil-5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonil)fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona **(I)**

Procedimiento 1

Se disolvió **(II)** (X=Cl), 1 g) en alcohol terc-butilo (3 ml) y agua (3 ml), para preparar una solución. Se añadió a la solución NaHCO₃ (0,17 g, 2,1 mmoles), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. El alcohol terc-butilo se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El valor del pH de la solución se ajustó a 8,5-9,5 añadiendo 1 mol/l de una solución acuosa de HCl en un baño de agua helada. El sólido blanco resultante se recuperó mediante filtración, y se purificó mediante recristalización, a partir del etanol, para obtener **(I)** (0,87 g, rendimiento del 90% como cristales blancos de aguja. p.f. 186 - 188 °C; ¹H. RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 1,01 (3H, t), 1,63 (3H, t), 1,85 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,50 (4H, t), 2,92 (2H, t), 3,10 (4H, t), 4,27 (3H, s), 4,37 (2H, q), 7,14 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 8,83 (1H, d), 10,81 (1H, s) EI-MS m/z 474 (M+, 4), 410 (8), 404 (58), 312 (7), 99(100).

Procedimiento 2

5 Se disolvió (II) (X=Cl, 1 g) en agua (5 ml), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas. Se añadió diclorometano (15 ml) a la solución, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ durante 30 minutos. El diclorometano se eliminó mediante destilación bajo presión reducida para conseguir (I) (0,80g, rendimiento del 83%) como un sólido blanco.

Procedimiento 3

10 Se disolvió (II) (X=Cl, 1 g) en una solución acuosa de 1 mol/l de HCl (5 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. El valor del pH de la solución se ajustó a 8,5-9,5 añadiendo NaHCO₃ en un baño de agua helada. El sólido blanco resultante se recuperó mediante filtración y se purificó mediante recristalización a partir del etanol, para obtener (I) (0,76 g, rendimiento del 79%) como un polvo blanco.

Preparación 7:

7-bromo-1-metil-5-(2-etoxifenil)-3-n-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina (IV) (X=Br)

20 El compuesto de titulación se preparó mediante PBr₃, reemplazando POCl₃, siguiendo el Procedimiento 2 en la Preparación 3, para obtener (IV) (X=Br, 4,0 g) con un rendimiento del 67%.

Preparación 8:

25 7-bromo-1-metil-5-[2-etoxi-5-(clorosulfonyl)fenil]-3-n-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina (III) (X=Br)

Procedimiento 1

30 El compuesto de titulación se preparó mediante PBr₃, reemplazando POCl₃, siguiendo el Procedimiento 1 en la Preparación 4, para obtener (III) (X=Br, 5,0 g) con un rendimiento del 70%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,03 (3H, t), 1,43 (3H, t), 1,88 (2H, m), 3,04 (2H, t), 4,23 (2H, q), 4,40 (3H, s), 7,15 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 8,45 (1H, d) EI-MS m/z 475(8), 473(M++1, 8), 382(24), 380 (24), 292(76), 82(98), 80(100), 79(40).

Procedimiento 2

35 El compuesto de titulación se preparó mediante POBr₃, reemplazando POCl₃, siguiendo el Procedimiento 3 en la Preparación 4, para obtener (III) (X=Br, 3,4 g) con un rendimiento del 59%.

Procedimiento 3

40 El compuesto de titulación se preparó mediante PBr₅, reemplazando PCl₅, siguiendo el Procedimiento 6 en la Preparación 4, para obtener (III) (X=Br, 3,0 g) con un rendimiento del 52%.

Preparación 9:

45 7-bromo-1-metil-5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonyl)-fenil]-3-n-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina (II) (X=Br)

50 El compuesto de titulación se preparó a partir del 7-bromo-1-metil-5-[2-etoxi-5-(clorosulfonyl)fenil]-3-n-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina (III) (X=Br), siguiendo el Procedimiento 1 en la Preparación 5, para obtener (II) (X=Br, 0,8 g), con un rendimiento del 72%. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,03 (3H, t), 1,43 (3H, t), 1,87 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,83(4H, s), 3,04 (2H, t), 3,50 (4H, s), 4,21 (2H, q), 4,39 (3H, s), 7,14 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 8,20 (1H, s) EI-MS m/z 538 (M+, 6), 536(6), 468(6), 466(6), 456(20), 99(100).

Preparación 10:

55 1-metil-5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonyl)fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona (I)

60 El compuesto de titulación se preparó a partir del 7-bromo-1-metil-5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonyl)fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin, siguiendo el Procedimiento 1 en la Preparación 6 para obtener (I) (0,85 g) con un rendimiento del 75%.

Ejemplo 2:**Preparación del compuesto de fórmula (I):**

65 **Etapa 1.** Se añadió (V) (5 g, 0,015 moles) a un matraz de 50 ml, y se añadió lentamente POCl₃ (10 ml) para preparar una solución. La mezcla se calentó a 120°C durante 1 hora, vertiéndose la mezcla de reacción en agua helada (30

ml) para detener la reacción, extrayéndose entonces la mezcla con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro durante 30 minutos, seguido por concentración para obtener (IV) (X=Cl, 4,1 g) como un sólido blanco.

5 **Etapa 2.** Se añadió (IV) (X= Cl, 5g, 0,015 moles) poco a poco al ácido clorosulfónico (10 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos, retirándose entonces el baño de hielo. La reacción continuó durante otras 2 horas. El residuo se vertió en agua. El sólido resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua hasta que el filtrado se convirtiera en neutro, y se secó al vacío para obtener (III) (X=Cl) como un sólido blanco.

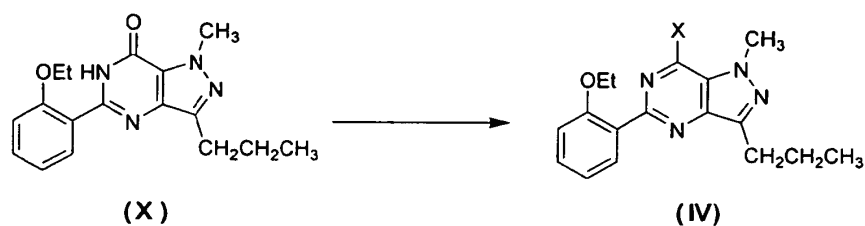
10 **Etapa 3.** Se disolvió (III) (X=Cl, 2g) en diclorometano (20 ml) y trietilamina (0,94 g, 9,3 mmoles) para preparar una solución. Una solución de 1-metil-piperazina (0,51 g, 5,1 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió entonces gota a gota a la solución en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), secándose sobre Na₂SO₄ (1 g) durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente mediante destilación bajo presión reducida, para obtener (II) en bruto, (X=Cl) como un sólido blanco. El producto en bruto se purificó mediante recristalización a partir del diclorometano/éter de petróleo para obtener (II) (X=XI) como un sólido cristalino blanco.

20 **Etapa 4.** Se disolvió (II) (X=Cl, 1 g) en alcohol terc-butilo (3 ml) y una cantidad apropiada de agua para preparar una solución. Se añadió a la solución NaHCO₃ (2,1 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1,5 horas. El alcohol terc-butilo se eliminó mediante destilación bajo presión reducida a 40°C. El valor del pH de la solución se ajustó a 8,5-9,5 y el sólido blanco resultante se recuperó mediante filtración, y se purificó mediante recristalización con etanol para obtener (I) (0,87 g), como cristales blancos de aguja.

25 **Alternativa A:** La etapa A podría ser seguida inmediatamente por la etapa 2 sin purificar el producto intermedio, siendo el procedimiento detallado de la manera siguiente:

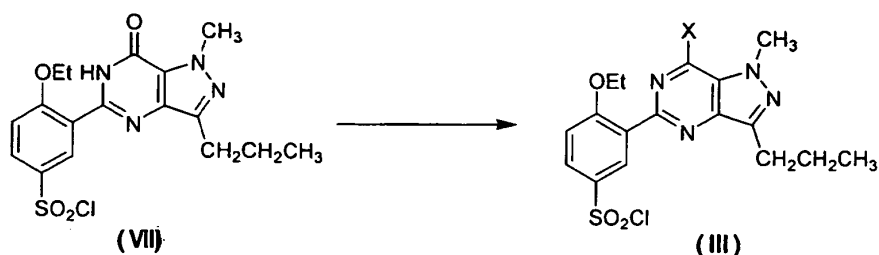
30 Se añadió (V) (5 g, 0,015 moles) a un recipiente de tres cuellos de 50ml. Se añadió POCl₃ (10 ml) para preparar una solución en un baño de hielo, calentándose la mezcla de reacción a 120°C durante 1 hora, enfriándose entonces la solución resultante a una temperatura inferior a 0°C. El ácido clorosulfónico (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Tras 30 minutos, el baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua helada (30 ml), recuperándose el sólido blanco resultante mediante filtración, lavándose con agua helada hasta que el filtrado resultó neutro, secándose al vacío durante 3 horas a 35°C, para obtener (III) (X=Cl, 5,7 g).

35 **Ejemplo 3:**

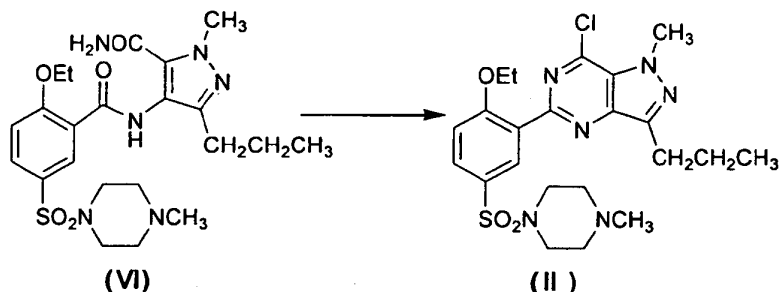


40 Se añadió (X) (5 g, 0,016 moles) a un recipiente de tres cuellos de 50 ml, en un baño de hielo. Se añadió POCl₃ (10 ml) gota a gota al recipiente para preparar una solución. La solución se calentó durante 4 horas a 50°C, vertiéndose la mezcla en el hielo para detener la reacción, extrayéndose entonces la mezcla con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro (2g) durante 30 minutos, seguido por concentración para obtener (IV) (X=Cl, 4,4 g) como un sólido blanco.

45

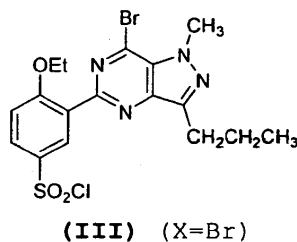


5 **(VIII)** (5 g, 0,012 moles) se añadió a un matraz de 50 ml, añadiendo lentamente POCl_3 (10 ml) para preparar una solución. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, vertiéndose entonces en agua (20 ml). El sólido resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua helada hasta que el filtrado se convirtió en neutro, y se secó al vacío durante 2 horas a 35°C para obtener **(III)** (X=Cl, 4,8 g) como un sólido blanco.

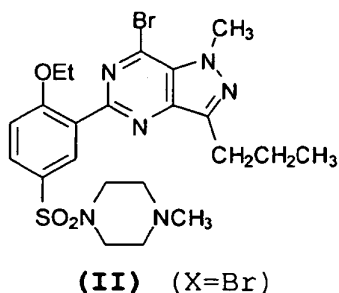


10 Se añadió **(VI)** (2g, 0,004 moles) a un matraz de 50 ml. Se añadió lentamente POCl_3 (10 ml) para preparar una solución. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1,5 horas, vertiéndose entonces en hielo machacado. El sólido blanco resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua helada hasta que el filtrado se convirtió en neutro, y se secó al vacío durante 2 horas a 35°C para obtener **(II)** (X=Cl, 1,5 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 4



15 El compuesto de fórmula **(III)** (X=Br) se preparó reemplazando POCl_3 por PBr_3 siguiendo el procedimiento de alternativa A en el ejemplo 2, para obtener **(III)** (X=Br, 5,0 g).



20 El compuesto de fórmula **(II)** (X=Br) se preparó a partir de **(III)** (X=Br, 1,0 g) siguiendo el procedimiento de la etapa 3 en el ejemplo 2, para obtener **(II)** (X=Br, 0,8 g).

25 El compuesto de fórmula **(I)** se preparó a partir de **(II)** (X=Br, 0,5 g), según el procedimiento de la etapa 4 en el ejemplo 2, para obtener **(I)** (0,36 g) como cristales blancos de aguja.

Ejemplo 5

Preparación del citrato de sildenafilo

30 Ejemplo 5.1:

Una suspensión de sildenafilo (4,75 g, 10 mmoles) en metanol, (20 ml), se calentó a $45\text{-}65^\circ\text{C}$. Se añadió ácido cítrico

monohidrato (2,10 g, 10 mmoles) a la suspensión y se obtuvo una solución. Después de un corto período de tiempo, tuvo lugar la precipitación. El precipitado se enfrió entonces, se recuperó mediante filtración y se lavó con metanol para obtener 6,6 g de citrato de sildenafil. El precipitado se recrystalizó a partir del metanol (160 ml). Se obtuvieron cristales blancos aguja del citrato de sildenafil (4,5 g).

5

Ejemplo 5.2:

Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol, (20 ml), se calentó a 45-65°C. Se añadió ácido cítrico monohidrato (2,10 g, 10 mmoles) a la suspensión y se obtuvo una solución. Después de un corto período de tiempo, tuvo lugar la precipitación. El precipitado se enfrió entonces y se añadió metanol (150 ml). La suspensión resultante se calentó hasta reflujo para obtener una solución. La solución se enfrió y se produjo la cristalización. Los cristales se filtraron y se lavaron con metanol. Se obtuvieron cristales blancos aguja del citrato de sildenafil (5,2 g).

10

Ejemplo 5.3:

Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol, (20 ml), se calentó a 45-65°C. Se añadió ácido cítrico anhidro (1,90 g, 10 mmoles) a la suspensión y se obtuvo una solución. Después de un corto período de tiempo, tuvo lugar la precipitación. El precipitado se enfrió entonces, se recuperó mediante filtración y se lavó con metanol para obtener 6,4 g de citrato de sildenafil. El precipitado se recrystalizó a partir del metanol (160 ml). Se obtuvieron cristales blancos aguja del citrato de sildenafil (4,6 g).

15

20

Ejemplo 5.4:

Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol, (20 ml), se calentó a 45-65°C. Se añadió ácido cítrico anhidro (1,90 g, 10 mmoles) a la suspensión y se obtuvo una solución. Después de un corto período de tiempo, tuvo lugar la precipitación. El precipitado se enfrió entonces y se añadió metanol (150 ml). La suspensión resultante se calentó hasta reflujo para obtener una solución. La solución se enfrió y se produjo la cristalización. Los cristales se filtraron y se lavaron con metanol. Se obtuvieron cristales blancos aguja del citrato de sildenafil (5,2 g).

25

30

Ejemplo 5.5:

Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) y ácido cítrico (2,1 g) en metanol (20 ml), se calentó hasta reflujo durante 1 hora, enfriándose entonces a 20-25°C. Se produjo la precipitación y el precipitado se recuperó mediante filtración y se lavó con metanol. El precipitado se volvió a cristalizar a partir del metanol. Se obtuvieron cristales blancos de aguja de citrato de sildenafil (5,7 g).

35

Ejemplo 5.6:

Procedimiento para una mejora en el rendimiento para cristalización, con una concentración de la solución o suspensión.

40

Se calentó a 45-65°C una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol (20 ml). Se añadieron ácido cítrico anhidro (1,90 g, 10 mmoles) y metanol (150 ml) a la suspensión a 50-60°C, y se obtuvo una solución a reflujo. La solución se concentró entonces a un volumen de 50-60 ml. La precipitación tuvo lugar durante la concentración. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y los cristales se filtraron y lavaron con metanol. El producto se secó en un secador al vacío a 60°C. Se obtuvieron cristales blancos de aguja de citrato de sildenafil (6,3 g).

45

Ejemplo 5.7:

Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol (20 ml), se calentó a 45-65°C. Se añadió ácido cítrico anhidro (1,90g, 10 mmoles) a la suspensión, obteniéndose una solución. Después de un corto período de tiempo, tuvo lugar la precipitación. Se añadió metanol (150 ml) y la suspensión se calentó hasta reflujo para obtener una solución. La solución se concentró entonces y se enfrió a 20-25°C para obtener cristales blancos de aguja de citrato de sildenafil (5,8 g).

50

55

Ejemplo 5.8:

Cristalización de cristales blancos de aguja con partículas de tamaño pequeño del citrato de sildenafil.

60

Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol (20 ml), se calentó a 45-65°. Se añadieron ácido cítrico anhidro (1,90 g, 10 mmoles) y metanol (150 ml) a la suspensión, obteniéndose una solución. La solución se enfrió rápidamente a 20-25°C, teniendo lugar la cristalización. Los cristales se filtraron y lavaron con metanol. Se obtuvieron cristales blancos de aguja de pequeño tamaño de citrato de sildenafil (5,2 g).

Ejemplo 5.9:

Cristalización de cristales blancos de aguja con partículas de tamaño pequeño del citrato de sildenafil.

- 5 Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol (20 ml), se calentó a 45-65°C. Se añadieron ácido cítrico anhidro (1,90 g, 10 mmoles) y metanol (150 ml) a la suspensión, obteniéndose una solución. La solución se concentró y se enfrió rápidamente a 20-25°C, teniendo lugar la cristalización. Los cristales se filtraron y lavaron con metanol. Se obtuvieron cristales blancos de aguja de pequeño tamaño de citrato de sildenafil (5, 8 g).

10 Ejemplo 5.10

Cristalización de cristales blancos de aguja con partículas de gran tamaño del citrato de sildenafil.

- 15 Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol (20 ml), se calentó a 45-65°C. Se añadieron ácido cítrico anhidro (1,90 g, 10 mmoles) y metanol (150 ml) a la suspensión, obteniéndose una solución. La solución se concentró y se enfrió a 20-25°C, teniendo lugar la cristalización. Alternativamente, la suspensión se calentó a 55°C y se enfrió a 20°C varias veces. Los cristales obtenidos se filtraron y lavaron con metanol. Se obtuvieron cristales de aguja, blancos, de gran tamaño, del citrato de sildenafil (5,2 g).

20 Ejemplo 5.11:

Preparación del citrato de sildenafil

- 25 Una suspensión de sildenafil (4,75 g, 10 mmoles) en metanol (20 ml), se calentó a 45-65°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron ácido cítrico (1,90 g, 10 mmoles) y metanol (150 ml) a la suspensión, obteniéndose una solución. La solución se enfrió a 20-25°C y tuvo lugar la cristalización. La suspensión se filtró entonces bajo nitrógeno, para obtener cristales blancos de aguja de citrato de sildenafil (5.2 g).

Ejemplo 6:

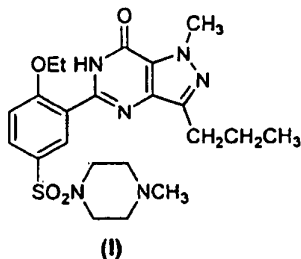
- 30 Determinación de la pureza del sildenafil

- 35 Se utilizó HPLC de alta resolución para determinar las impurezas relacionadas del sildenafil y del citrato de sildenafil. Los ensayos se llevaron a cabo en Hypersil MOS C₈, 200 mm x 4,6 mm i.d. (tamaño de partícula 5 µm). La fase móvil fue A: trietilamina al 0,1% en 0,025 M KH₂PO₄ (pH 6,0, ajustado con ácido ortofosfórico) y B: acetonitrilo. Se utilizó un gradiente de elución: 30% B (0 min), 30% B (3 min), 70% B (20 min), 70% B (30min). El cromatógrafo estaba provisto de un detector UV.

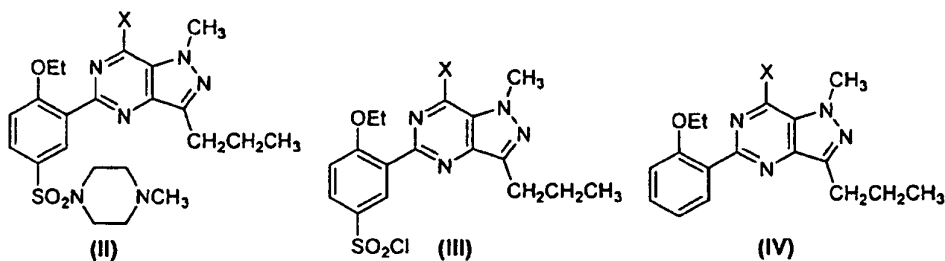
Se determinó que el sildenafil, preparado según el ejemplo 2, etapa 4, tenía una pureza del 99,95%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I):



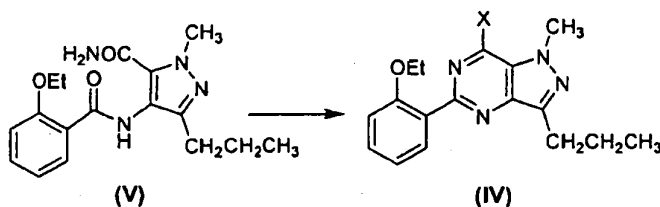
5 que comprende la etapa de conversión de un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV):



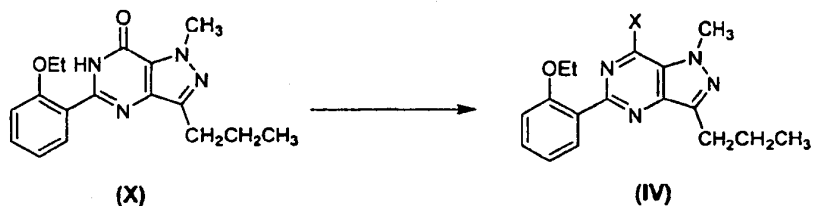
10 en las que X es halógeno,
en una o más etapas, para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es Cl o Br.

15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que se obtiene el compuesto de fórmula (IV), mediante la ciclización del compuesto de fórmula (V) en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas:



20 mediante la halogenación del compuesto de fórmula (X) en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas:



4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se obtiene el compuesto de fórmula (IV)

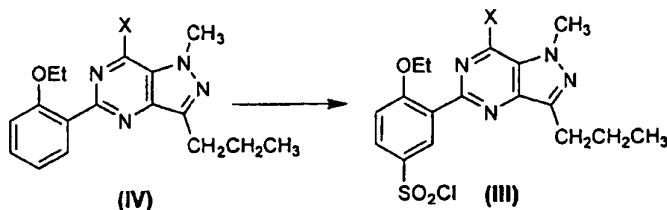
25 tratando el compuesto de fórmula (V) con POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas a 50-120°C, o
tratando el compuesto de fórmula (X) con POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas a 50-120°C.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que sigue al tratamiento el vertido de la mezcla de reacción en agua, hielo o sus mezclas y la recuperación del precipitado para obtener el compuesto de fórmula (IV).

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la reacción de ciclización o la reacción de halogenación se lleva a cabo en presencia de benceno, tolueno, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , ClCH_2CH_2 , THF, dioxano o sus mezclas.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene mediante clorosulfonación del compuesto de fórmula (IV) en presencia de ácido clorosulfónico:

10

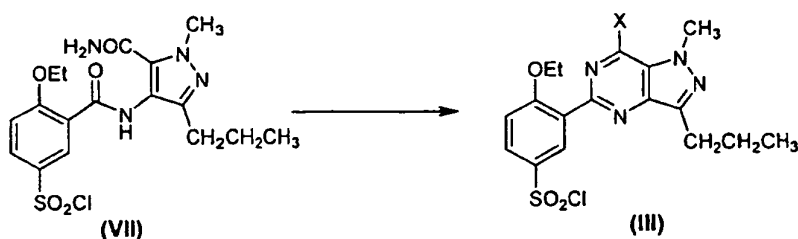


8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene mediante ciclización del compuesto de fórmula (V) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas, seguido por la clorosulfonación en presencia del ácido clorosulfónico sin purificar el producto intermedio.

15

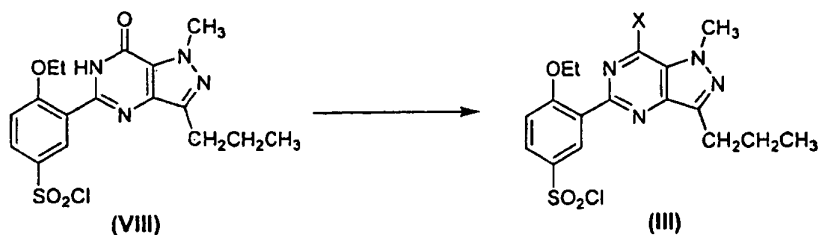
9. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene mediante la ciclización del compuesto de fórmula (VII) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas:

20



, o

mediante halogenación del compuesto de fórmula (VIII) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas:



25

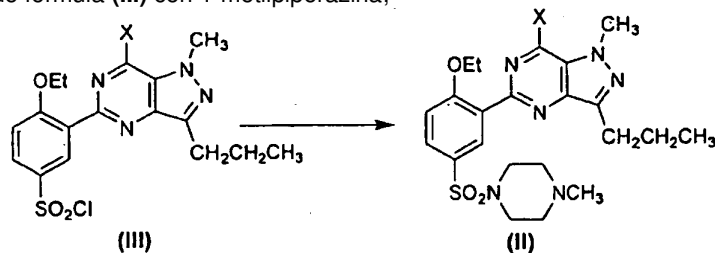
10. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene tratando el compuesto de fórmula (IV) con ácido clorosulfónico a 0-50°C.

11. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene calentando el compuesto de fórmula (VII) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas a 50-120°C, o calentando el compuesto de fórmula (VIII) en presencia de POX_3 , PX_3 , PX_5 o sus mezclas a 50-120°C.

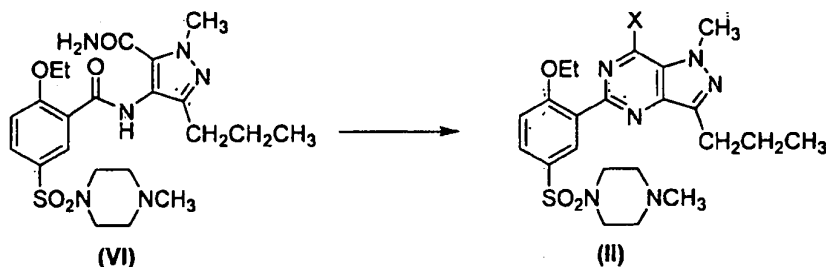
12. Procedimiento según la reivindicación 9 u 11, en el que la reacción de ciclización o la reacción de halogenación se lleva a cabo en presencia de benceno, tolueno, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, THF, dioxano o sus mezclas.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene

tratando el compuesto de fórmula (III) con 1-metilpiperazina;



14. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene ciclizando el compuesto de fórmula (VI) en presencia de POX₃, PX₃, PX₅ o sus mezclas:



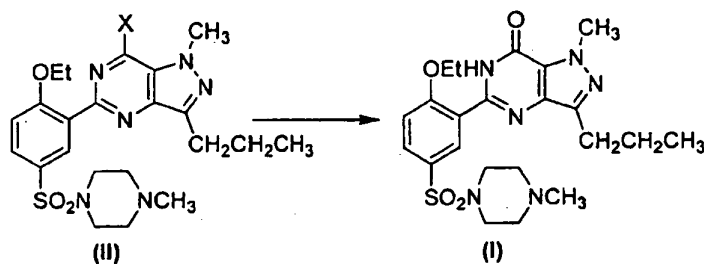
5 15. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula (II), se obtiene tratando el compuesto de fórmula (III) con 1-metilpiperazina en presencia de un agente de eliminación de ácido.

10 16. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene calentando el compuesto de fórmula (VI) en presencia de POX₃, PX₃, PX o sus mezclas en cualquier proporción a 50-120°C.

15 17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el tratamiento es seguido por el vertido de la mezcla de reacción en agua, hielo o sus mezclas y la recuperación del precipitado.

18. Procedimiento según la reivindicación 16 ó 17, en el que la ciclización se lleva a cabo en presencia de benceno, tolueno, CH₂Cl₂, CHCl₃, ClCH₂CH₂Cl, THF, dioxano o sus mezclas.

20 19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) para proporcionar el compuesto de fórmula (I)



25 20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de entre agua, metanol, etanol, isopropanol, t-C₄H₉OH, glicol, éter monometilo de etilenglicol y sus mezclas.

21. Procedimiento según la reivindicación 19 ó 20, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base o de un ácido.

30 22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que la base se selecciona de entre alcóxidos metálicos alcalinos, hidruros metálicos alcalinos, hidruros metálicos alcalinotérreos, aminas, derivados metálicos de amina, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, y sus mezclas.

35 23. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el ácido es seleccionado de entre el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o sus mezclas.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende además la transformación del compuesto de fórmula (I) en un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

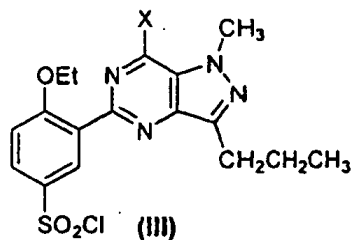
25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es el citrato de

sildenafil.

5 26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que la transformación del compuesto de fórmula (I) en citrato de sildenafil se obtiene poniendo en contacto el compuesto de fórmula (I) con ácido cítrico en un disolvente apropiado, preferentemente metanol.

10 27. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye la etapa de preparación del compuesto de fórmula (I) o del solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

28. Compuesto de fórmula (III):



en la que X es Cl o Br.