



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102690273 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201210189780. X

(22) 申请日 2012. 06. 07

(73) 专利权人 杭州奥默医药技术有限公司

地址 310011 浙江省杭州市祥园路39号7栋

(72) 发明人 漆又毛 赵玉荣 漆莹贝

(74) 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司 33200

代理人 张法高 赵杭丽

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

审查员 黄清昌

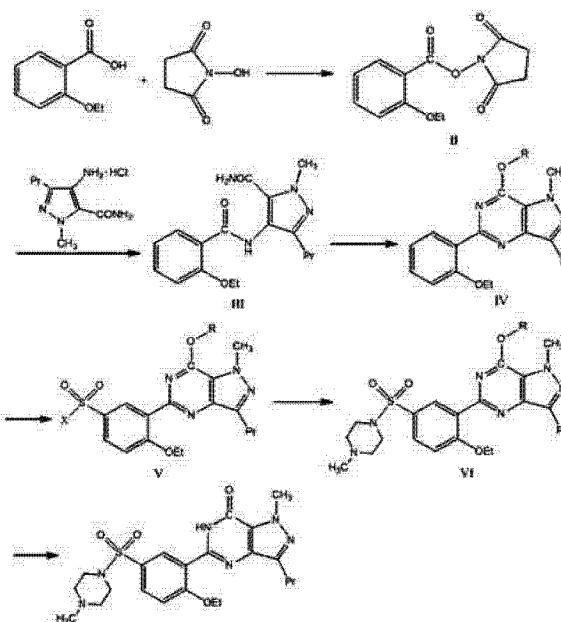
权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

一种西地那非的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种西地那非的制备方法，以2-乙氧基苯甲酸和N-羟基丁二酰亚胺为起始原料，经过缩合反应得到化合物II，再与1-甲基-3-丙基-4-氨基吡唑-5-甲酰胺盐酸盐反应得到化合物III，化合物III经过成环氯化后与醇发生亲核取代反应得到化合物IV，化合物IV先与氯磺酸反应得到化合物V，再与N-甲基哌嗪反应得到化合物VI，通过水解反应得到目标化合物西地那非。本发明原料易得，且中间体具有一定的稳定性，操作简便，产物收率较高且生产成本低，反应条件温和，中间体反应条件容易控制，比现有的方法副反应少，提高了产品的收率和纯度；产物中杂质少，纯化处理过程更为简便，具有很强的工业实用性；反应路线如下。



1. 一种西地那非的制备方法,其特征在于,通过以下步骤实现:

(1) 将 2- 乙氧基苯甲酸, N- 羟基丁二酰亚胺溶于有机溶剂中, 将该溶液滴加到含 N,N' - 二环己基碳二亚胺的有机溶剂溶液中, 室温下进行缩合反应得到活性酯 N-(2- 乙氧基苯甲酰) 琥珀酰亚胺, 即化合物 II ; 其中有机溶剂为二氧六环或四氢呋喃中的一种;

(2) 在缚酸剂作用下化合物 II 与 1- 甲基 -3- 丙基 -4- 氨基吡唑 -5- 甲酰胺盐酸盐在二氯甲烷中加热至回流, 缩合反应生成 4-(2- 乙氧基苯甲酰胺)-1- 甲基 -3- 丙基 -1H- 吡唑 -5- 甲酰胺, 即化合物 III ; 其中缚酸剂为 DMAP, DIEA 或吡啶中的一种; 加热回流反应的时间为 24-25 小时;

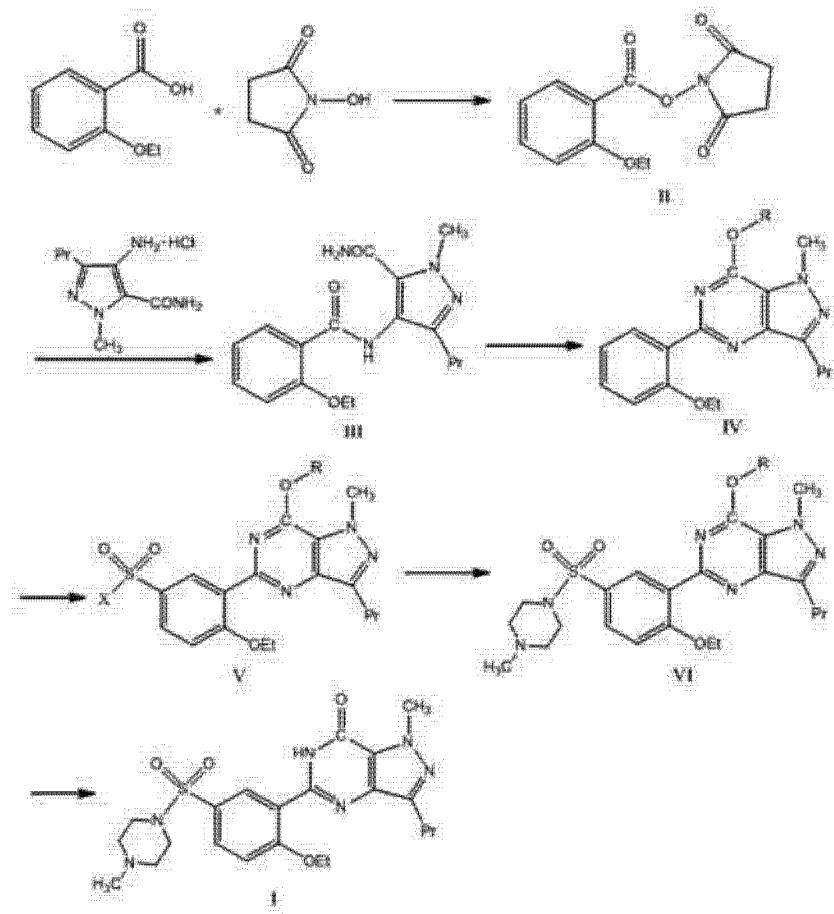
(3) 化合物 III 在三氯氧磷、五氯化磷混合物存在下环化、氯化后与醇发生亲核取代反应得到 1- 甲基 -3- 正丙基 -5- (2- 乙氧基苯基)-7- 烷氧基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并 [4,3-d] 嘧啶, 即化合物 IV ; 其中环化, 氯化的反应温度为 85-95°C ; 所述的醇为甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇或正戊醇中的一种;

(4) 向化合物 IV 中滴加卤磺酸和氯化亚砜的混合溶液, 经磺酰化反应生成 1- 甲基 -3- 正丙基 -5-(2- 乙氧基 -5- 卤磺酰苯基)-7- 烷氧基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并 [4,3-d] 嘧啶, 即化合物 V ; 其中滴加时反应温度控制在 5°C 以下; 所述的卤磺酸为氟磺酸、氯磺酸或溴磺酸中的一种, 其中卤磺酸和氯化亚砜的体积比为 3:1 ;

(5) 将化合物 V 溶于二氯甲烷中, 向其中缓慢滴加 N- 甲基哌嗪和叔胺类缚酸剂混合物的二氯甲烷溶液, 经磺酰胺化反应生成 1- 甲基 -3- 正丙基 -5-[2- 乙氧基 -5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基磺酰基) 苯基]-7- 烷氧基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并 [4,3-d] 嘧啶, 即化合物 VI ; 其中滴加 N- 甲基哌嗪和缚酸剂的混合物时, 反应液的温度控制在 0°C 左右; 所述的叔胺类缚酸剂是指三乙胺、三正丁胺或三丙基胺中的一种, N- 甲基哌嗪与缚酸剂的摩尔比为 1:1 ;

(6) 化合物 VI 在碱性水溶液中水解反应得到目标产物 1-[[3-(6,7- 二氢 -1- 甲基 -7- 氧 -3- 丙基 -1H- 吡唑并 -[4,3-d] 嘧啶 -5- 基)-4- 乙氧基苯基] 磺酰基]-4- 甲基哌嗪, 即化合物 I ; 其中碱性水溶液是指含 NaOH、KOH、K₂CO₃ 或 Na₂CO₃ 的水溶液中的一种;

反应路线如下:



其中：

R 代表 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 或 C_5H_{11} 中的一个；X 代表 F、Cl 或 Br 中的一个。

一种西地那非的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物领域,涉及一种西地那非的制备方法。

背景技术

[0002] 西地那非作为药用化合物见于中国专利“吡唑并嘧啶酮类抗心绞痛剂的制备方法”(CN1057464)、中国专利申请“制备喜勃酮的方法”(专利号 CN1168376),以及中国专利申请“制备西地那非的方法”(专利公开号 CN1246478)。

[0003] CN1057464 中公开了西地那非及其衍生物的制备方法。其中,合成西地那非的反应时间为四天,并且反应处理过程较繁琐,最后还需结晶纯化才能得到产物。

[0004] CN1168376 中制备西地那非的关键步骤在于最后的关环反应,在适当的条件下,关环反应所得到的产物不需要进一步的纯化处理。但是该技术中含有酰氯的化合物和铵盐反应生成含有磺酰胺的化合物,通常认为这类反应能够反应成功非常困难,目前也没有相关报道。

[0005] CN101429166 也公开了制备西地那非的方法,但是该路线中中间体不稳定,嘧啶环上的氯容易水解,会和 N- 甲基哌嗪反应,副反应多且反应的副产物难去除。

发明内容

[0006] 本发明目的在于提供一种西地那非的制备方法,通过以下步骤实现:

[0007] (1) 将 2- 乙氧基苯甲酸, N- 羟基丁二酰亚胺(NHS) 溶于有机溶剂中,将该溶液滴加到含 N,N' - 二环己基碳二亚胺(DCC) 的有机溶剂溶液中,室温下进行缩合反应得到活性酯 N-(2- 乙氧基苯甲酰) 琥珀酰亚胺(化合物 II);

[0008] (2) 在缚酸剂作用下化合物 II 与 1- 甲基 -3- 丙基 -4- 氨基吡唑 -5- 甲酰胺盐酸盐在二氯甲烷中加热至回流,缩合反应生成 4-(2- 乙氧基苯甲酰胺)-1- 甲基 -3- 丙基 -1H- 吡唑 -5- 甲酰胺(化合物 III);

[0009] (3) 化合物 III 在三氯氧磷、五氯化磷混合物存在下环化、氯化后与醇发生亲核取代反应得到 1- 甲基 -3- 正丙基 -5- (2- 乙氧基苯基)-7- 甲氧基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶(化合物 IV);

[0010] (4) 向化合物 IV 中滴加卤磺酸和氯化亚砜的混合溶液,经磺酰化反应生成 1- 甲基 -3- 正丙基 -5-(2- 乙氧基 -5- 卤磺酰苯基)-7- 甲氧基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶(化合物 V);

[0011] (5) 将化合物 V 溶于二氯甲烷中,向其中缓慢滴加 N- 甲基哌嗪和叔胺类缚酸剂混合物的二氯甲烷溶液,经磺酰胺化反应生成 1- 甲基 -3- 正丙基 -5-[2- 乙氧基 -5-(4- 甲基哌嗪 - 基磺酰基) 苯基]-7- 甲氧基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶(化合物 VI);

[0012] (6) 化合物 VI 在碱性水溶液中水解反应得到目标产物 1-[[3-(6, 7- 二氢 -1- 甲基 -7- 氧 -3- 丙基 -1H- 吡唑并 -[4, 3-d] 嘧啶 -5- 基) -4- 乙氧基苯基] 磺酰基]-4- 甲基哌嗪,即西地那非(化合物 I)。

[0013] 步骤(1)中的有机溶剂为二氧六环或四氢呋喃中的一种;缚酸剂为 DMAP, DIEA 或吡啶中的一种;加热回流反应的时间为 24~25 小时。

[0014] 步骤(3)中环化,氯化的反应温度为 85~95°C;所述的醇为甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇或正戊醇中的一种。

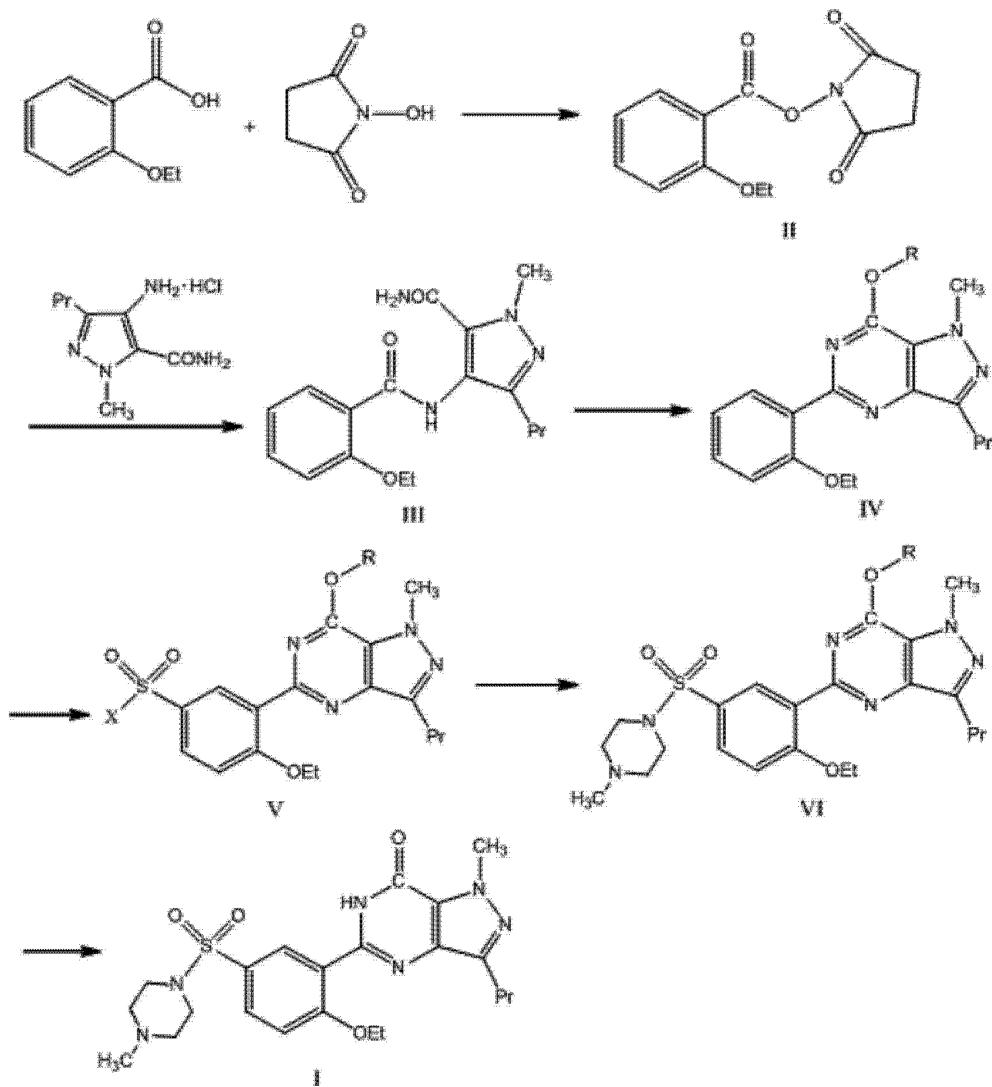
[0015] 步骤(4)中的滴加时反应温度控制在 5°C 以下;所述的卤磺酸为氟磺酸、氯磺酸或溴磺酸中的一种,其中卤磺酸和氯化亚砜的体积比为 3:1。

[0016] 步骤(5)中滴加 N- 甲基哌嗪和缚酸剂的混合物时,反应液的温度控制在 0°C 左右;所述的叔胺类缚酸剂是指三乙胺、三正丁胺或三丙基胺中的一种, N- 甲基哌嗪与缚酸剂的摩尔比为 1:1。

[0017] 步骤(6)中所述的碱性水溶液是指含 NaOH、KOH、K₂CO₃ 或 Na₂CO₃ 的水溶液中的一种。

[0018] 反应路线如下:

[0019]



[0020] 其中:

[0021] R 代表 CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉ 或 C₅H₁₁ 中的一个;

[0022] X 代表 F、Cl 或 Br 中的一个。

[0023] 本发明以 2-乙氧基苯甲酸和 N-羟基丁二酰亚胺为起始原料, 原料易得, 价格低廉, 经六步反应合成得到目标化合物, 即西地那非(I), 且中间体具有一定的稳定性。

[0024] 与国内已报道的西地那非制备方法相比, 本发明所述反应操作简便, 产物收率较高且生产成本低, 反应条件温和, 中间体反应条件容易控制, 比现有的方法副反应少, 提高了产品的收率和纯度; 产物中杂质少, 纯化处理过程更为简便, 具有很强的工业实用性。

具体实施方式

[0025] 本发明结合实施例作进一步的说明。不能用其任何形式对本发明进行限制。

[0026] 实施例 1 N-(2-乙氧基苯甲酰)琥珀酰亚胺(化合物 II)的合成

[0027] 干燥反应瓶中加入 N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC) (7.74g, 37.5mmol) 和干燥二氧六环溶液 30ml, 搅拌溶解。将 2-乙氧基苯甲酸(4.99g, 30.0mmol) 和 N-羟基丁二酰亚胺(NHS) (3.80g, 33.0mmol) 溶于 25ml 干燥二氧六环中, 氮气保护下滴加至上述 DCC 溶液中。滴加完毕后, 室温搅拌反应 1h。反应结束后, 向反应液中滴加 1.0ml 水, 继续搅拌 1h。过滤, 滤液浓缩近干, 得粘稠液, 用二氯甲烷 30ml 溶解该粘稠液, 得溶液①; 过滤所得滤饼用二氯甲烷洗(10ml×3), 得洗液②。合并溶液①和洗液②, 用饱和盐水洗(20ml×1), 水洗(20ml×2)。有机相用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液浓缩至粘稠状后向其中加无水乙醇 10ml, 有固体生成。抽滤, 滤饼用 10ml 无水乙醇洗, 抽滤至干, 收集滤饼, 30℃真空干燥 5h, 得白色晶体(化合物 II) 7.03g, 收率 89.1%。

[0028] 该化合物在氘代氯仿中的 ¹H 核磁共振谱:

[0029] δ 1.33 (CH₃, t, 3H), 2.73 (2CH₂, s, 4H), 3.98 (CH₂, q, 2H), 6.98 (CH, d, H), 7.51 (CH, t, H), 7.69 (CH, t, H), 8.13 (CH, d, H) ppm。MS:m/z:264.08 (M+1)。

[0030] 实施例 2 4-(2-乙氧基苯甲酰胺)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物 III)的合成

[0031] 干燥三口瓶中加入 1-甲基-3-丙基-4-氨基吡唑-5-甲酰胺的盐酸盐(4.59g, 21.0mmol)的盐酸盐, 加入干燥的二氯甲烷 45ml, 搅拌 30min。加入 4-二甲胺基吡啶(DMAP) (7.69g, 63.0mmol), 室温搅拌 20min 后加入化合物 II (6.90g, 26.2mmol)。室温搅拌反应 1h, 加热回流反应 24h。反应结束后, 反应液自然冷却至室温, 用二氯甲烷 15ml 稀释, 用 0.5mol/L 的稀盐酸调至中性, 分取有机层, 将有机层依次用饱和盐水洗(20ml×2)、水洗(20ml×2)。无水硫酸镁干燥, 浓缩至近干, 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗(6ml×2)。滤饼真空干燥得黄色固体(化合物 III) 4.85g, 收率 70.0%。

[0032] 该化合物在氘代氯仿中的 ¹H 核磁共振谱:

[0033] δ 0.96 (CH₃, t, 3H), 1.33 (2CH₂, t, 4H), 1.66 (CH₂, m, 2H), 2.55 (CH, t, H),

[0034] 3.80 (CH, s, H), 3.98 (CH, q, H), 6.95 (CH, m, H), 7.01 (CH, m, H), 7.60 (CH, t, H), 7.95 (CH, s, H) ppm。MS:m/z:331.17 (M+1)。

[0035] 实施例 3 1-甲基-3-正丙基-5-(2-乙氧基苯基)-7-甲氧基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(化合物 IV)的合成

[0036] 称取五氯化磷(6.04g, 29.0mmol), 加入到三氯氧磷 24.0ml 中。在干燥的三口瓶中加入化合物 III (4.78g, 14.5mmol)。氮气保护、搅拌下滴加五氯化磷和三氯氧磷的混合溶液, 滴加温度 2℃左右。滴毕后升温至 90℃反应 4h。结束反应, 反应液冷却至室温后搅拌下

将之滴加至碎冰中,有黄色固体生成。加二氯甲烷提取(40ml×3)上述固体,合并提取所得的二氯甲烷溶液,饱和盐水洗(40ml×4),无水硫酸镁干燥2h。过滤,收集滤液,25℃减压浓缩近半。将上述浓缩液加入到另一干燥三口瓶中。氮气保护、搅拌下向上述浓缩液中加入无水碳酸钾(4.01g,29.0mmol)的干燥甲醇溶液30ml。升温至回流反应5h。反应液冷却至室温,减压浓缩至粘稠状后用二氯甲烷120ml溶解,饱和盐水洗(40ml×4)。有机相用无水硫酸镁干燥。过滤,滤液室温浓缩至干,得黄色固体(化合物IV)3.58g,收率75.9%。

[0037] 该化合物在氘代氯仿中的¹H核磁共振谱:

[0038] δ 0.96 (CH₃, t, 3H), 1.33 (CH₃, t, 3H), 1.66 (CH₂, m, 2H), 2.08 (CH₂, m, 2H), 2.55 (CH₂, t, 2H), 3.80 (CH₃, s, 3H), 3.98 (CH₂, q, 2H), 6.83 (CH, s, 8H), 6.88 (CH, m, H), 7.11 (CH, m, H), 7.37 (CH, m, H) ppm。MS:m/z:327.18(M+1)。

[0039] 实施例4 1-甲基-3-正丙基-5-(2-乙氧基-5-卤磺酰苯基)-7-甲氧基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(化合物V)的合成

[0040] 在干燥的反应瓶中加入化合物IV(3.45g,10.5mmol)。氮气保护,密封搅拌下滴加氯磺酸6.0ml和氯化亚砜2.0ml的混合溶液,滴加温度为5℃以下。滴加完全后,冰水浴下搅拌反应1h,35℃搅拌反应3h。反应结束后,将反应液冷却至室温。而后逐滴滴加至碎冰中,有黄色沉淀生成。抽滤,冰水洗涤滤饼(30ml×5)。用二氯甲烷80ml溶解滤饼,分液除去其中少量的水分,无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液浓缩至干,得黄色固体(化合物V)3.94g,收率87.82%。

[0041] 该化合物在氘代氯仿中的¹H核磁共振谱:

[0042] δ 0.96 (CH₃, t, 3H), 1.33 (CH₃, t, 3H), 1.66 (CH₂, m, 2H), 2.08 (CH₃, m, 3H), 2.55 (CH₂, t, 2H), 3.80 (CH₃, s, 3H), 3.98 (CH₂, q, 2H), 7.06 (CH, s, 8H), 7.79 (CH, m, H), 8.05 (CH, m, H) ppm。MS:m/z:479.04(M+1)。

[0043] 实施例5 1-甲基-3-正丙基-5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-基磺酰基)苯基]-7-甲氧基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(化合物VI)的合成

[0044] 干燥的的反应瓶中加入化合物V(3.80g,8.95mmol),干燥的二氯甲烷40ml,搅拌溶解。冰盐浴冷却,0℃左右时氮气保护下缓慢滴加N-甲基哌嗪(1.79g,17.9mmol)和三乙胺(1.81g,17.9mmol)的干燥二氯甲烷20ml溶液,滴加温度为0℃左右。滴加完全后室温搅拌反应2h。反应结束后,反应液饱和盐水洗(30ml×4),有机相减压浓缩至干,得黄色固体(化合物VI)3.80g,收率87.0%。

[0045] 该化合物在氘代氯仿中的¹H核磁共振谱:

[0046] δ 0.96 (CH₃, t, 3H), 1.33 (CH₃, t, 3H), 1.66 (CH₂, m, 2H), 2.08 (CH₃, m, 3H), 2.27 (CH₃, s, 3H), 2.48 (2CH₂, t, 4H), 2.55 (CH₂, m, 2H),

[0047] 3.26 (2CH₂, m, 4H), 3.80 (CH₃, s, 3H), 3.98 (CH₂, q, 2H), 7.11 (CH, d, 8H), 7.60 (CH, m, H), 8.04 (CH, s, H) ppm。MS:m/z:489.22(M+1)。

[0048] 实施例6 1-[3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡唑并-[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]-4-甲基哌嗪(西地那非,即化合物I)的合成

[0049] 三口反应瓶中加入化合物VI(3.52g,7.2mmol),加入乙醇20.0ml和5mol/L的NaOH水溶液20.0ml的混合溶液,搅拌溶解。反应液加热回流反应5h。反应结束后,反应液冷却至室温后抽滤,滤液加40ml蒸馏水稀释。缓慢滴加5mol/L的盐酸(约20ml)中和至

pH ≈ 2-3, 而后缓慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液(约 15ml)中和至 pH ≈ 7-8, 有固体生成。室温搅拌 1h。过滤, 滤饼水洗, 得白色固体。向所得固体中加入乙醇 50ml, 0.5g 活性炭。加热回流 1h。热过滤, 滤液浓缩至粘稠后加入无水乙醇 5ml, 过滤, 收集滤饼, 得白色晶体(化合物 I) 2.37g, 收率 69.3%。

[0050] 该化合物在氘代氯仿中的 ^1H 核磁共振谱:

[0051] δ 0.96 (CH_3 , t, 3H), 1.33 (CH_3 , t, 3H), 1.66 (CH_2 , m, 2H), 2.27 (CH_3 , s, 3H),

[0052] 2.48 (2 CH_2 , t, 4H), 2.55 (CH_2 , m, 2H),

[0053] 3.26 (2 CH_2 , m, 4H), 3.80 (CH_3 , s, 3H), 3.98 (CH_2 , q, 2H), 7.1 (CH, d, 8H), 7.8 (CH, m, H),

[0054] 8.2 (CH, s, H) ppm。MS: m/z :475.58 (M+1)。