

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D487/04
//C07D487/04,239 : 00,
231 : 00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99109345.3

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1134441C

[22] 申请日 1999.6.28 [21] 申请号 99109345.3
[71] 专利权人 北京三雄高新技术开发有限责任公
司
地址 100032 北京市西城区金融街 23 号平安
大厦 718
[72] 发明人 杨丹洲 王鹤尧 石红武
审查员 刘 雷

[74] 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
代理人 王 为

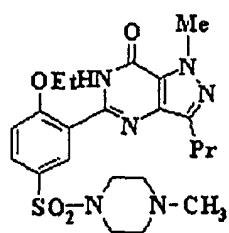
权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 一种昔多芬的制备方法
[57] 摘要

本发明公开了一种新的昔多芬的制备方法，该方法通过使用二氟苯甲酰氯与 1 - 甲基 - 4 - 硝基 - 3 - 正丙基吡唑 - 5 - 甲酰胺反应制成 5 - (2 - 氟苯基) - 1 - 甲基 - 3 - 正丙基 - 1, 6 - 二氢 - 7H - 吡唑并 [4, 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮，再与哌嗪基团连接后用乙氧基将氟取代制成昔多芬。

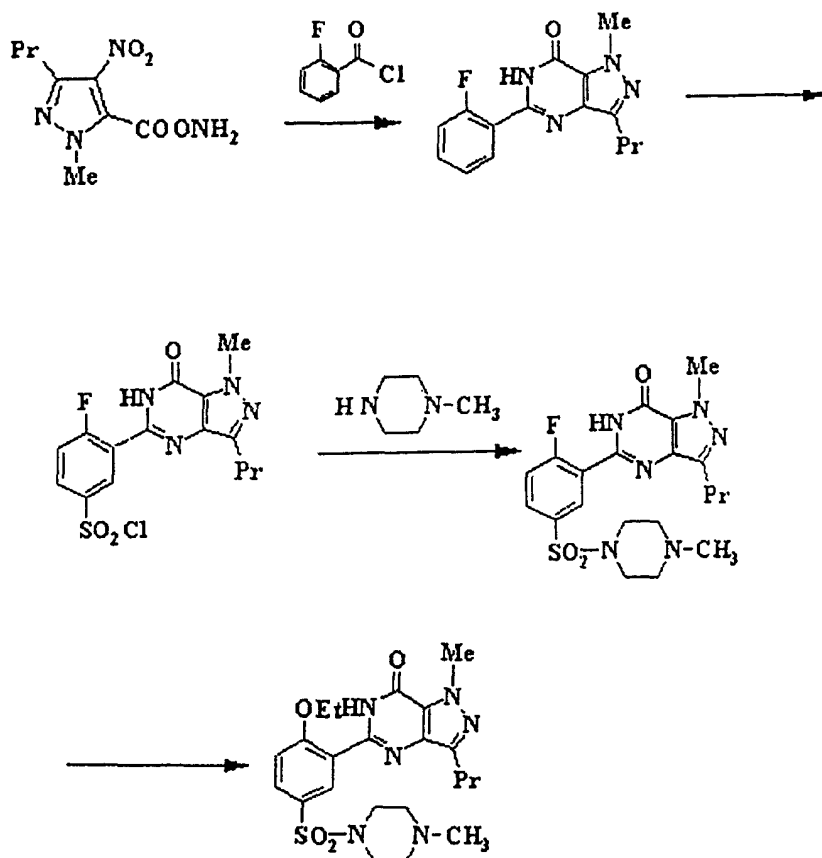
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 制备结构式(1)化合物的方法:



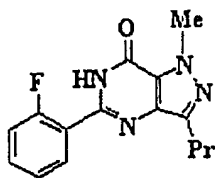
(1)

所述方法用如下反应式表示:

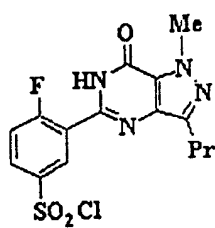


2. 根据权利要求1的方法, 其终产物用二氯甲烷重结晶。

3. 结构如下式的化合物:



4. 结构如下式的化合物:



一种昔多芬的制备方法

本发明涉及一种阳痿治疗药物昔多芬的制备方法。

昔多芬为美国辉瑞公司 1990 年发明的一种治疗阳痿的药物，1998 年在世界范围内上市。

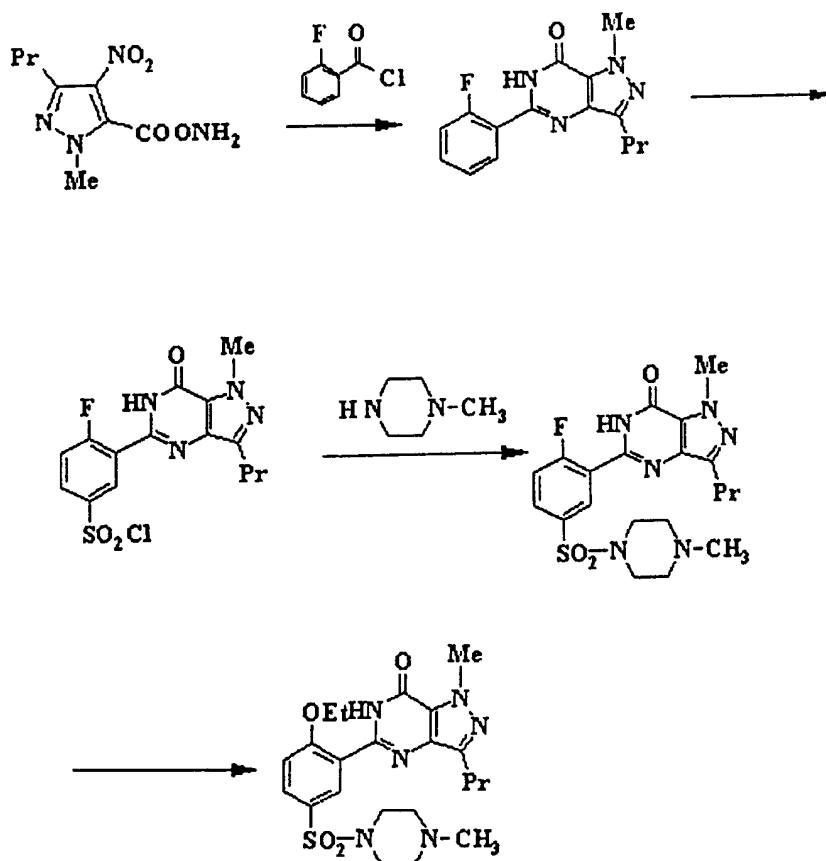
中国专利 91104162 公开了昔多芬的一种制备方法，该方法通过哌嗪基团和 5-苯基-吡唑并嘧啶主体进行磺酰化反应实现两个基团的连接，其中 5-苯基-吡唑并嘧啶主体中的 5-苯基的 2 位上是由烷氧基取代的。

中国专利 94192386 公开了昔多芬的治疗阳痿的应用。

中国专利 97113261 公开了通过对昔多芬结构中嘧啶酮部分的环合反应，该环合反应是在哌嗪基团与苯磺酰基连接后进行的。

本发明的研究者研究出了与上述合成方法不同的一种合成方法，该方法与中国专利 91104162 公开了的昔多芬的制备方法相似，不同的是，在 5-苯基-吡唑并嘧啶主体中的 5-苯基的 2 位上本发明采用了氟取代的产品和哌嗪基团连接，然后再用乙氧基将氟取代而制得昔多芬。本发明的制备方法提高了收率，简化了工艺，降低了成本，适合在中国生产昔多芬产品。

本发明是通过以下路线实现的：



以下实施例对本发明作进一步说明：

实施例：

1- 甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰-2-氟苯甲酰亚胺的制备

冰浴冷却下，将溶有 16.0g(0.1mol)2-氟苯甲酰氯的二氯甲烷溶液 100ml，滴加到 100ml 含有 8.4g(0.04mol)1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺、0.08g DMAP、14.0ml(0.1ml)三乙胺的二氯甲烷/DMF 混合中。加料完毕，室温下搅拌反应 12 小时，TLC 检测原料转化完全，将其倾入到 500ml 蒸馏水中，产生大量固体，滤集固体，洗涤。滤液用二氯甲烷萃取两次，合并滤液，无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸发溶剂，得淡黄色固体，重 8.6g，产率 65%，mp.89~90° C。

元素分析 ($C_{15}H_{15}FN_4O_4$) 计算值(%): C 53.89、H4.49、N16.77、F5.69。

实测值 (%): C54.02、H4.51、N16.77、F5.84。质谱 (m/z): 335.1141

(分子离子峰)。核磁共振氢谱: δ 1.02 (t, $J=7.36$, 3H, 正丙基-CH₃), δ 1.71~1.81 (m, 2H, 正丙基中的第一个 CH₂), δ 2.93 (t, $J=7.48$, 2H, 正丙基中的第二个 CH₂), δ 3.91 (s, 3H, NCH₃), δ 7.21~7.24 (m, 1H, 苯环 H), δ 7.30~7.35 (m, 1H, 苯环 H), δ 7.62~7.65 (m, 1H, 苯甲酰基对位 H), δ 7.98~8.02 (m, 1H, 苯甲酰基邻位 H), δ 9.73~9.76 (brs, 1H, CONHCO)。红外吸收光谱: 1730 cm^{-1} (s, -CONHCO-), 1694 cm^{-1} (s, -CONHCO-)。

5-(2-氟苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮 的制备

将 6.6g(0.02 mol)前一酰亚胺衍生物溶于 10ml 无水乙醇, 升温到 65 °C, 然后搅拌下分批加 27g(0.12mol)SnCl₂·2H₂O 固体, 加料速度控制体系温度不超 70 °C 温度下搅拌反应 2~3 小时, TLC 检测原料转化完全。将冷却到室温, 冰水冷却下滴加 2mol·L⁻¹NaOH 水溶液调节 pH7~8, 4×100ml 二氯甲烷, 无水硫酸镁干燥 12 小时, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得白色粉末, 重 4.6g, 产率为 81%。mp161-163 °C。元素分析: 理论值 (%): C62.94、H5.24、N19.58、F6.64。实测值: C62.82、H5.26、N19.52、F6.70。质谱 (m/z): 287.1298 (分子离子峰)。核磁共振氢谱: δ 1.03 (t, $J=7.36$, 3H, 正丙基-CH₃), δ 1.81~1.91 (m, 2H, 正丙基中的第一个 CH₂), δ 2.93 (t, $J=7.48$, 2H, 正

丙基中的第二个 CH₂), δ 4.27(s, 3H, NCH₃), δ 7.18~7.24 (m, 1H, 苯环 H), δ 7.32~7.36 (m, 1H, 苯环 H), δ 7.50~7.52 (m, 1H, 苯甲酰基对位 H), δ 8.28~8.33(m, 1H, 苯甲酰基邻位 H), δ 9.76~9.79(s, 1H, CONH)。红外吸收光谱: 1693cm⁻¹ (s, -CONH-)。

5-[2-氟-5-(4-甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-甲基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-

二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮的制备

室温下, 将 6.45g(0.024mol)上一步所得产物分批加入到 18ml 氯磺酸中, 加料完毕, 将体系温度升高到 50-60° C。反应 2 小时, 然后冷却到室温, 加入 6.5ml 氯化亚砷, 在室温下搅拌 4 小时, 停止反应, 将反应混合物慢慢倾入 260g 碎冰中, 分别用 250ml 和 125ml 二氯甲烷萃取, 合并萃取, 用 125ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压蒸发溶剂, 得灰白色粉末, 加入 40ml 二氯甲烷使之溶解, 向其中滴加 0.9g(8.89×10^{-3} mol)三乙胺和 1.4g(0.014 mol)N-甲基哌嗪。加料完毕, 室温下继续搅拌反应 2 小时, TLC 检测原料转化完全, 用 45ml 饱和碳酸钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得白色固体 7.87g, 产率 78%, mp172~173°C。元素分析: 理论值(%): C53.57、H5.58、N18.75、F4.24、S7.14。实测值: C53.29、H5.61、N18.60、F4.39、S7.20。质谱 (m/z): 449.1754 (分子离子峰)。核磁共振氢谱: δ 1.02(t, J=7.36, 3H, 正丙基 -CH₃), δ 1.81~1.91(m, 2H, 正丙基中的第一个 CH₂), δ 2.30(t, J=7.48, 2H, 哌嗪氮甲基氢), δ 2.53(t, J=4.80, 4H, 哌嗪环上氮甲基端 CH₂), δ

2.93(t,J=7.44,2H,正丙基中的第二个 CH₂), δ 3.15(brs,4H,哌嗪环上磺酰基端 CH₂), δ 4.28 (s,3H,吡唑环上氮甲基氢), δ 7.39 (dd,J₁=8.64Hz,J₂=11.56Hz,1H,苯环 H), δ 7.88~7.92 (m,1H,苯环 H), δ 8.68(dd,J₁=2.44Hz,J₂=6.14Hz,苯环 H)。红外吸收光谱: 1702cm⁻¹ (s, -CONH-)。

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-甲基]-1-甲基-3-正丙基-

1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮的制备

将 4.5g (0.01mol) 上一步反应产物溶于 50ml N-甲基吡咯烷酮, 加入 6.8g(0.1mol)乙醇钠, 于 80 至 85℃反应 6 小时, TLC 检测原料转化完全, 将反应混合物冷却到室温, 浸入 600ml 水中, 用 4×100ml 二氯甲烷合并提取液, 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发溶剂, 得白色粉末状固体, 重 3.18g, 熔点为 187 至 188℃, 产率 67%。结构分析数据见附件 2。

枸橼酸昔多芬的制备

将上一步所得游离碱 50g 与枸橼酸 20g 混合, 加入 240ml 水, 加热振摇, 然后加入 240ml 无水乙醇, 加热近回流, 活性炭脱色, 滤液冷却至室温放置, 将析出的固体抽滤, 干燥得固体 58g, mp.192~194℃, 收率 82.8%。