[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D231/16
C07D487/04

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99111153.2

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1134419C

[22] 申请日 1999.7.27 [21] 申请号 99111153.2

[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 何小平

[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 6 页

[54] 发明名称 有用的昔多芬中间体及其制备

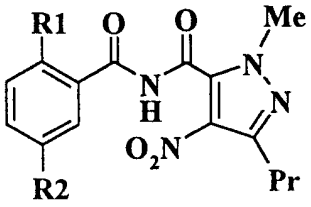
[57] 摘要

本发明公开了一种有用的昔多芬中间体及其制备方法，该中间体通过取代的苯甲酰氯与 1－甲基－4－硝基－3－正丙基吡唑－5－甲酰胺反应，或由取代的苯甲酰胺与 1－甲基－4－硝基－3－正丙基吡唑－5－甲酰氯反应制成，该中间体经对其分子中的硝基进行还原，环合为吡唑并嘧啶酮衍生物。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1．结构如下式的化合物

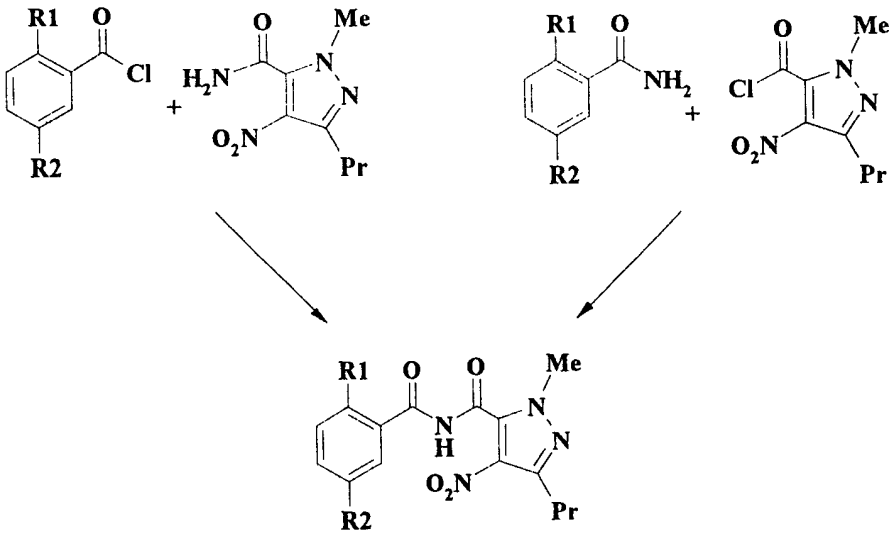


其中 R1 代表卤素，氢，烷氧基，

R2 代表氢，磺酰基，磺酰氯，4-甲基哌嗪基磺酰基。

2．制备权利要求 1 化合物的方法

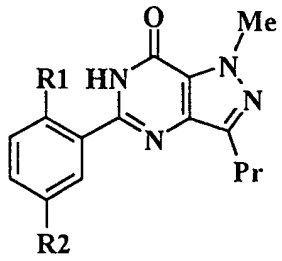
用如下反应式表示:



其中 R1 代表卤素，氢，烷氧基，

R2 代表氢，磺酰基，磺酰氯，4-甲基哌嗪基磺酰基。

3、权利要求 1 化合物用于制备下式化合物



(1)

其中 R1 代表卤素，氢，烷氧基，

R2 代表氢，磺酰基，磺酰氯，4-甲基哌嗪基磺酰基。

有用的昔多芬中间体及其制备

本发明涉及一种抗阳痿药物昔多芬的中间体及其制备方法。

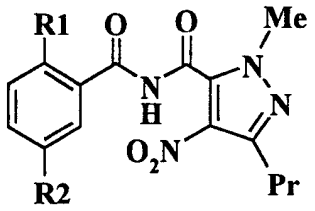
昔多芬为美国辉瑞公司 1990 年发明的一种治疗男性阳痿的药物，1998 年在世界范围内上市。

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与 5-苯基-吡唑并嘧啶酮主体进行磺酰胺化反应实现两个基团连接，其中吡唑并嘧啶酮环主体是通过前体 4-(2-乙氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺的环合反应形成的。

中国专利 94192386 公开了昔多芬的治疗阳痿的应用。

中国专利 97113261 公开了制备昔多芬结构中吡唑并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团连接后进行的，即通过 4-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺环合而成。

本发明的研究人员发明了一种与上述专利公开的，制备昔多芬结构中吡唑并嘧啶酮部分的环合反应不同的环合方法。该方法所采用的环合前体是 1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰-2-取代或/和 5-取代的苯甲酰亚胺，通过对其分子中的硝基进行还原，并同时一步环合为吡唑并嘧啶酮，该环合反应条件温和，缩短了制备吡唑并嘧啶酮的反应步骤，相应提高了制备昔多芬结构中吡唑并嘧啶酮主体部分的合成产率，本发明还涉及到结构如下式的上述合成方法中的有用的中间体。

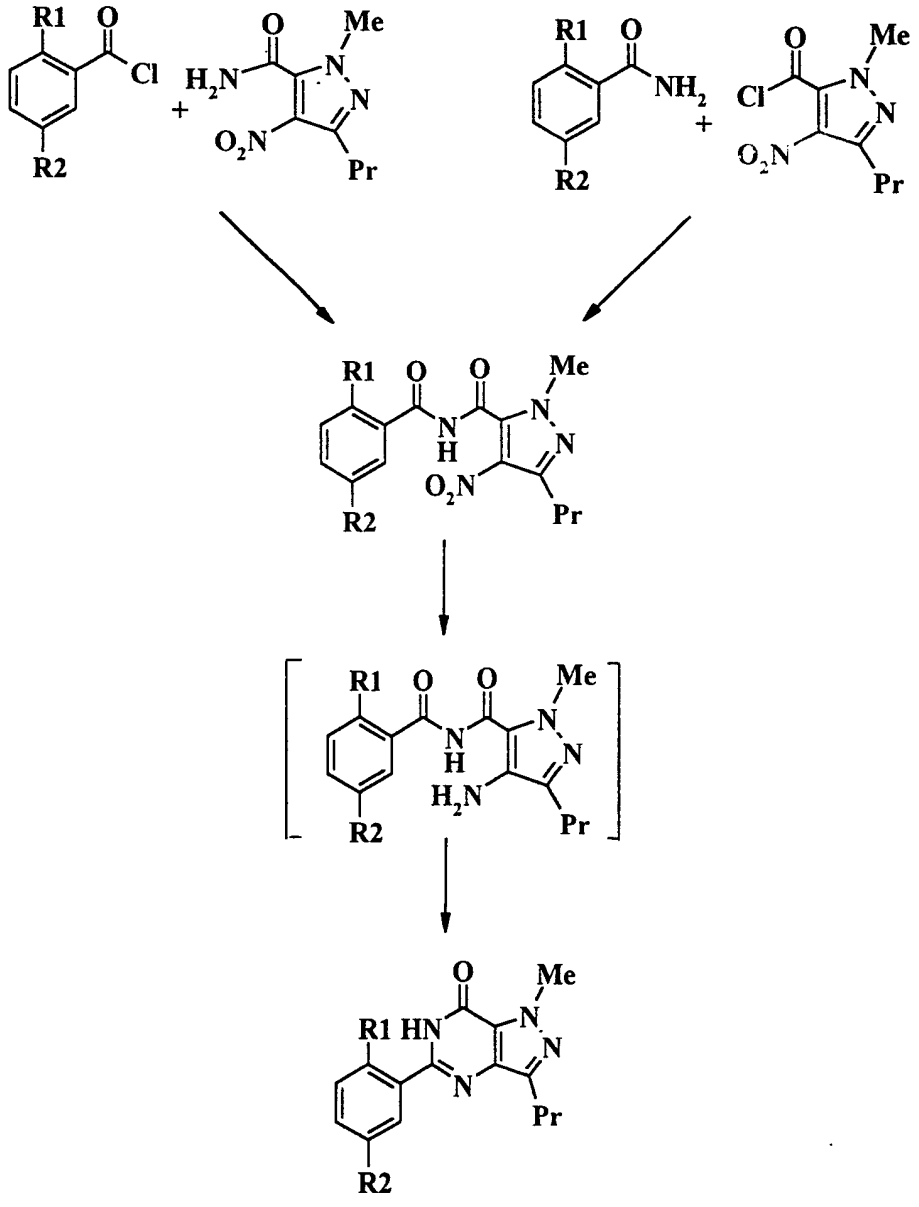


(2)

其中 R1 代表卤素，氢，烷氧基，

R2 代表氢，磺酰基，磺酰氯，4-甲基哌嗪基磺酰基。

本发明是通过以下合成路线实现的



其中 R1 代表卤素，氢，烷氧基，

R2 代表氢，磺酰基，磺酰氯，4-甲基哌嗪基磺酰基。

以下实施例对本发明作进一步说明

1- 甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰-2-氟

2- 苯甲酰亚胺的制备(方法一)

冰浴冷却下，将溶有 16.0 g(0.1 mol)2-氟苯甲酰氯的二氯甲烷溶液 100 ml，滴加到 100 ml 含有 8.4 g(0.04 mol)1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺、0.08 g DMAP、14.0 ml(0.1 ml)三乙胺的二氯甲烷/DMF 混合溶液中。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 500 ml 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 8.6 g，产率 65%，mp.89～90℃。元素分析($C_{15}H_{15}FN_4O_4$) 理论值(%)：C53.89、H.4.49、N16.77、F5.69。实测值(%)：C54.2、H4.51、N16.77、F5.84。MS(m/z)：335.1(分子离子峰)。^{1}HMNR($CDCl_3$)：δ 1.02(t, J=7.36 Hz, 3H, 正丙基，-CH_3)，δ 1.71～1.81(m, 2H，正丙基中的第一个 CH_2)，δ 2.93(t, J=7.48 Hz, 2H，正丙基中的第二个 CH_2)，δ 3.91(s, 3H, -NCH_3)，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-)。IR：1730 cm^{-1}(s, -CONHCO-), 1694 cm^{-1} (s, -CONHCO-。

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(方法二)

冰浴冷却下，将含有 23.2g(0.1 mol) 1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰氯的二氯甲烷溶液 100 ml，滴加到 100 ml 溶有 5.6 g(0.04 mol) 2-氟苯甲酰胺、0.08 g DMAP、14.0 ml(0.1 ml)三乙胺的二氯甲烷溶液中。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 500 ml 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 9.1 g，产率 69%，mp.89～90℃。

1- 甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰-2-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰亚胺的制备

室温下，将 6.7g(0.02mol)1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰-2-氟苯甲酰亚胺分批加入到 15.0ml 氯磺酸中，加料完毕，将体系升温到 60~70℃，反应 2 小时，然后冷却到室温，加入 5.4ml 氯化亚砜，在室温下搅拌 4 小时，中止反应，将反应混合物慢慢倾入 215g 碎冰中，分别用 200ml 和 100ml 二氯甲烷萃取，合并萃取液，用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥后，过滤，减压蒸发溶剂，得油状物。加入 25ml 二氯甲烷使之溶解，向其中滴加 0.76g(7.5×10^{-3}mol)三乙胺和 1.2g(0.012mol)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 35ml 饱和碳酸钠水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，浓缩得蜡状固体，重 7.2g，产率 75%，MS(m/z)：477.1(分子离子峰)。^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ1.01（t,J=7.36 Hz,3H,正丙基-CH_3），δ1.81~1.91(m,2H,正丙基中的第二个 CH_2)，δ2.30(t,J=7.48 Hz,3H,哌嗪-NCH_3)，δ2.51(t,J=4.80 Hz,4H,哌嗪环上氮甲基端 CH_2)，δ2.93(t,J=7.48 Hz,正丙基中的第二个 CH_2)，δ3.15(brs 4H,哌嗪环上磺酰基端 CH_2)，δ4.27(s,3H,吡唑环上-NCH_3)，δ7.40(dd,J_1=8.64Hz,J_2=11.56Hz,1H 苯环 H)，δ7.86～7.89(m,1H 苯环 H)，

δ 8.65(dd,J_1=2.42Hz,J_2=6.08Hz,苯环 H),9.73～9.76(brs,1H,-CONHCO-)。IR：1730cm^{-1}(s,-CONHCO-),1690cm^{-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 6.6 g(0.02 mol) 1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰-2-氟苯甲酰亚胺溶于 10 ml 无水乙醇，升温到 65℃，然后搅拌下分批加 27.0 g(0.12 mol)$SnCl_2.2H_2O$ 固体，加料速度控制系温度不超 70℃，然后维持此温度下搅拌反应 2～3 小时，TLC 检测原料转化完全。将反应混合物冷却到室温，冰水冷却下滴加 2 mol.L^{-1}NaOH 水溶液调节 pH 7～8，用 4×100 ml 二氯甲烷萃取，无水硫酸镁干燥 12 小时，过滤，减压蒸除溶剂，得白色粉未，重 4.6 g 产率为 81%。mp161-163℃。元素分析($C_{15}H_{15}FN_4O$)：理论值(%)：C62.94、H5.24、N19.58、F6.64。实测值(%)：C62.82、H5.26、N19.52、F6.70。MS(m/z)：287.1(分子离子峰)。^{1}HMNR($CDCl_3$)：δ 1.03(t, J=7.36 Hz, 3H，正丙基，-CH_3)，δ 1,81～1.91(m, 2H, 正丙基中的第一个 CH_2)，δ 2.93(t, J=7.48 Hz, 2H, 正丙基中的第二个 CH_2)，δ 4.27(s, 3H, -NCH_3), 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-)。IR：1693 cm^{-1} (s, -CONH-)。

5-[2-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)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 9.5 g(0.02 mol) 1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰-2-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰亚胺溶于 15 ml 无水乙醇，升温到 65℃，然后搅拌下分批加 27.0 g(0.12 mol)$SnCl_2.2H_2O$ 固体，加料速度控制系

温度不超 70℃，然后维持此温度下搅拌反应 2～3 小时，TLC 检测原料转化完全。将反应混合物冷却到室温，冰水冷却下滴加 2 mol.L^{-1}NaOH 水溶液调节 pH 7～8，用 4×100 ml 二氯甲烷萃取，无水硫酸镁干燥 12 小时，过滤，减压蒸除溶剂，得白色粉末，重 7.6 g 产率为 85%。mp172～173℃。元素分析($C_{20}H_{25}FN_6O_3S$) 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。MS(m/z)：449.1 (分子离子峰)。^{1}HMNR($CDCl_3$)：δ 1.02(t, J=7.36 Hz, 3H，正丙基，-CH_3)，δ 1.81～1.91(m, 2H, 正丙基中的第一个 CH_2)，δ 2.30(t, J=7.48 Hz, 3H, 哌嗪氮甲基氢)，δ 2.53(t, J=4.80 Hz, 4H，哌嗪环上氮甲基端 CH_2)，δ 2.93(t, J=7.44 Hz,2H, 正丙基中的第二个 CH_2)，δ 3.15(brs, 4H，哌嗪环上磺酰基端 CH_2)，4.28(s, 3H, 吡唑环上氮甲基氢)，δ 7.39(dd, J_1=8.64Hz,J2=11.56Hz,1H，苯环 H)，δ 7.88～7.92(m, 1H, 苯环 H)，δ 8.68(dd, J_1=2.44 Hz,J_2=6.14 Hz 苯环 H)。IR：1702 cm^{-1}(s, -CONH-)。