



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105622512 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 01

(21) 申请号 201510942005. 0

(22) 申请日 2015. 12. 16

(71) 申请人 吉林医药学院

地址 132013 吉林省吉林市吉林大街 5 号

(72) 发明人 梁承武 昌盛 张秀荣 凌志义

冯波 金瑛 李晓光

(51) Int. Cl.

C07D 231/16(2006. 01)

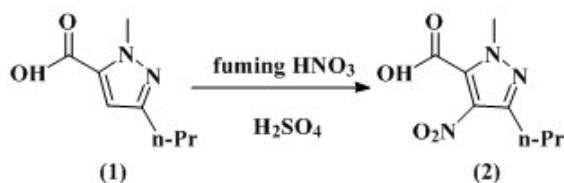
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

### (54) 发明名称

适合于工业化的西地那非中间体硝基化合成工艺

### (57) 摘要

一种适合大规模生产的西地那非中间体 1- 甲基 -3- 丙基 -4- 硝基吡唑 -5- 甲酸的合成工艺。本发明公开了一种操作简便、适合大规模生产的西地那非中间体 1- 甲基 -3- 丙基 -4- 硝基吡唑 -5- 甲酸的合成工艺。该方法针对性地解决了, 1- 甲基 -3- 丙基吡唑 -5- 甲酸硝化时反应条件不易控制, 此方法操作简便, 析出产物极其迅速, 且产率较高, 适合工业化生产。



1. 一种适合大规模生产的西地那非中间体1-甲基-3-丙基-4-硝基吡唑-5-甲酸的合成方法,其特点在于:1-甲基-3-丙基吡唑-5-甲酸作为底物溶解在浓硫酸中,加入混酸,于60℃~75℃反应4.5~8h,后将其倒入适量冰水中搅拌、析出极其迅速;

所述浓硫酸的重量为底物的3~8倍,所述混酸的重量为底物的0.5~6倍,所述冰水的重量为底物的10~30倍;所述混酸可以是硝酸、发烟硝酸、硝酸与浓硫酸、发烟硝酸与浓硫酸、硝酸与发烟硫酸、发烟硝酸与发烟硫酸的任意一种。

2. 根据权利要求1中所述硝基化合成工艺,其特征在于:浓硫酸的重量为底物的4~6倍,混酸的重量为底物的0.5~3倍。

3. 根据权利要求1中所述硝基化合成工艺,其特征在于:所述冰水的重量为底物的20~30倍反应温度为65~70℃。

4. 根据权利要求1中所述硝基化合成工艺,其特征在于:反应温度为65~70℃,所述反应时间为4~5h。

## 适合于工业化的西地那非中间体硝基化合成工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种医药中间体的合成方法,尤其是涉及一种操作简便、适合大规模生产的西地那非中间体1-甲基-3-丙基-4-硝基吡唑-5-甲酸的合成工艺。

### 背景技术

[0002] 西地那非是一种5型磷酸二酯酶(PDE-5)的选择性抑制剂,而PDE-5是对cGMP专属的一种磷酸二酯酶亚型,是高效治疗男性勃起功能障碍(ED)的药物。西地那非的化学名为1-甲基-3-正丙基-5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,2-d]吡啶-7-酮枸橼酸盐,结构式如图1。

[0003] 西地那非最主要的合成路线以4-氨基-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺(1)和2-乙氧基苯甲酰氯或2-乙氧基苯甲酰胺为起始原料,经缩合反应、嘧啶酮环合反应氯磺酰胺化与甲基哌嗪缩合得到。合成路线如图2。

[0004] 如上所述,中间体4-氨基-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺(1)是最主要的合成路线是通过2-戊酮和草酸二乙酯经环化反应、水解反应、硝化反应、酰胺化反应、还原反应后得到。合成路线如图3。

[0005] 如上所述,中间体1-甲基-3-丙基-4-硝基吡唑-5-甲酸(3)也是一种重要的中间体,其合成方法如图4。

[0006] 徐宝峰等报道了1-甲基-3-丙基-4-硝基吡唑-5-甲酸直接加重量为1.6倍的浓硝酸和2.8倍的浓硫酸,先60℃反应10h,后升温到90~100℃反应2h,之后用水洗涤三次后,用三氯甲烷萃取3~4次母液合并,得产率84%。此过程反应时间较长,大大浪费了资源,并且此反应是放热反应,反应产生的水被浓硫酸吸收并放出大量的热在大规模生产过程中不容易控制温度。(化学研究与应用,2002,14(5),605~607)

徐宝财等报道了1-甲基-3-丙基-4-硝基吡唑-5-甲酸分批加在重量为底物1.4倍的硝酸和2.1倍的浓硫酸中,升温到85℃,搅拌5h,加入10%的冰盐水中,静置、分层、抽滤,饱和食盐水洗涤,的收率85%。此反应中,温度在85℃反应,在大规模种生产中,温度不易控制,容易发生意外。(精细化工,2003,20(2):119-122.)。

[0007] 熊振湖等报道了1-甲基-3-丙基-4-硝基吡唑-5-甲酸在重量为底物1.6倍的发烟硝酸和重量为底物1.6倍的发烟硫酸混合加热到60℃后分批加入,60℃反应12h,反应液倾倒入100g冰中,产率为61.5%。此过程,反应时间长,收率低,不适(天津城市建设学院学报,2002,8(1),5~8)。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于克服上述不足,提供一种操作简便,能量浪费少、高产率,且适用于大规模生产的合成工艺。

[0009] 为了达到上述技术目的,本发明采用以下技术方案:

一种操作简便、适合大规模生产的西地那非中间体1-甲基-3-丙基-4-硝基吡唑-5-甲

酸的合成工艺,其中,1-甲基-3-丙基吡唑-5-甲酸作为底物溶解于浓硫酸中,加入混酸,于60℃~75℃反应4.5~8h,后将其倒入适量冰水中搅拌、析出;所述混酸可以是硝酸与浓硫酸、发烟硝酸与浓硫酸、硝酸与发烟硫酸、发烟硝酸与发烟硫酸的任意一种;所述浓硫酸的重量为底物的3~8倍,所述混酸的重量为底物的0.5~6倍,所述冰水的重量为底物的10~30倍。其反应过程如图4所示。

[0010] 化合物1首先充分溶解于浓硫酸中,在这个过程中能够去除底物里的水分,避免反应过程中温度迅速上升;此反应是放热反应,反应过程中产生的水被浓硫酸吸收时放出大量的热,但是,此反应过程中,温度较低时反应时间长且反应不容易完全,反应过高又不易控制,为了解决这个问题,我们采用把配制的混酸缓慢滴进反应液中,这样就可以避免反应过程中温度骤增。此过程的混酸是发烟硝酸与浓硫酸,反应性好,浓硫酸可以回收反复利用。反应体系中,所述温度控制在60℃~75℃时,反应容易进行;所述浓硫酸的重量为底物的3~8倍时,具有很好的反应效果;所述混酸的重量为底物的0.5~6倍时,反应迅速;所述冰水的重量为底物的10~30倍时,析出方便,且产率较高。

[0011] 上述硝基化反应工艺,其中,浓硫酸的重量为底物的4~6倍较佳。

[0012] 上述硝基化反应工艺,其中,混酸的重量为底物的0.5~3倍较佳。

[0013] 上述硝基化反应工艺,其中,冰水的重量为底物的20~30倍较佳。

[0014] 上述硝基化反应工艺,其中,反应温度为65~70℃时较佳。

[0015] 上述酰胺化反应工艺,其中,反应时间为4.5~5h时较佳。

[0016] 本发明相比现有技术具有以下优点:

1、本反应方法,在反应过程中,反应性好,安全性高,操作简便,且析出产物迅速。

[0017] 2、本反应方法,在反应过程中,所用反应时间相对较少,大大节约了能源。

[0018] 3、本反应方法,在反应过程中,操作简便,收率较高适合大规模生产。

## 附图说明

[0019] 图1是西地那非的结构图;

图2是西地那非的合成路线;

图3是中间体的合成方法图;

图4是硝基化的合成方法图。

## 具体实施方式

[0020] 下面结合实例,对本发明做进一步的说明:

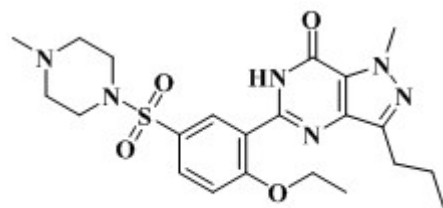
实例1:将1-甲基-3-丙基吡唑-5-甲酸5.00g,溶解在50℃的28.40g浓硫酸中,缓慢滴加混酸8.01g,在65~70℃反应4.5~5h,降至室温,加入106.92g冰水中,搅拌、立刻析出固体5.78g,水分1.41%,产率89.19%。

[0021] 实例2:将1-甲基-3-丙基吡唑-5-甲酸20.00g,溶解在50℃的113.61g浓硫酸中,缓慢滴加混酸31.9g,在65~70℃反应4.5~5h,降至室温,加入427.67g冰水中,搅拌、立刻析出固体23.58g,水分2.28%,产率90.40%。

[0022] 实例3:将1-甲基-3-丙基吡唑-5-甲酸40.00g,溶解在50℃的227.21g浓硫酸中,缓慢滴加混酸64.08g,在65~70℃反应4.5~5h,降至室温,加入855.34g冰水中,搅拌、立刻析出

固体50.21g,水分6.65%,产率92.40%。

[0023] 由上述实例可知,本发明的合成工艺,操作简便,产物的产率高,并且浓硫酸可以回收利用,大大降低了工业成本。



sildenafil

图1

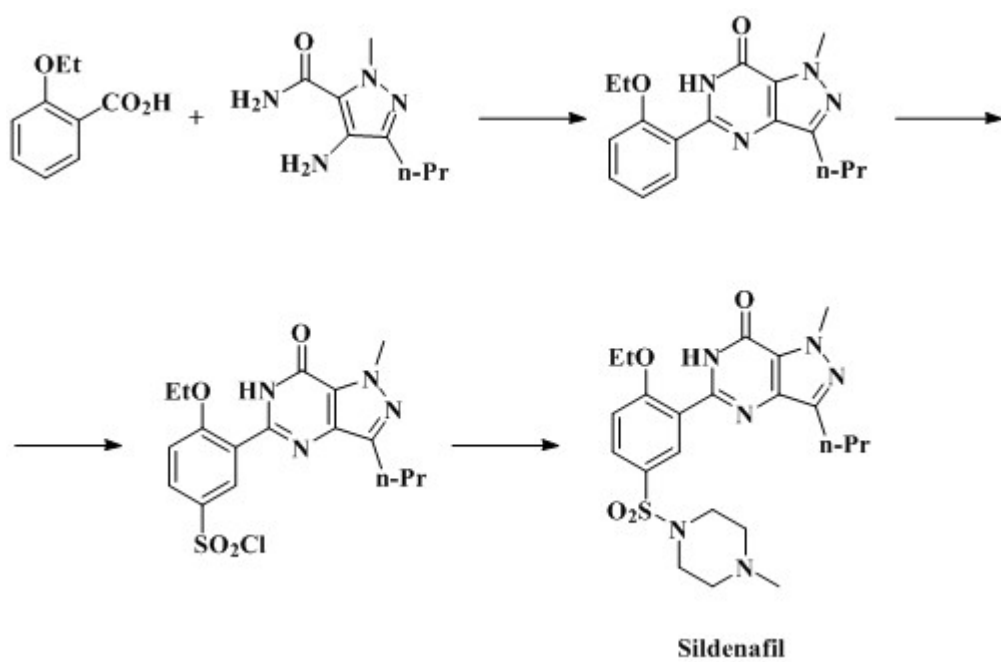


图2

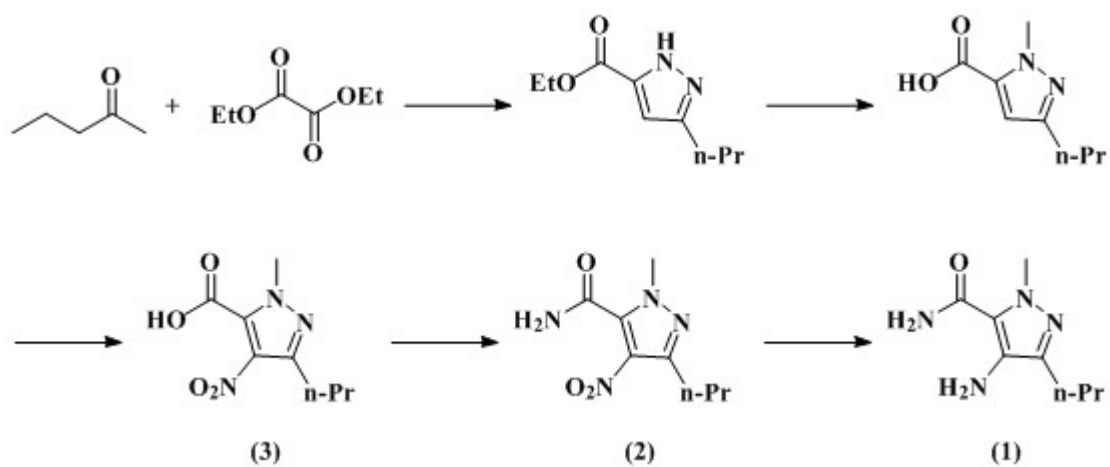


图3

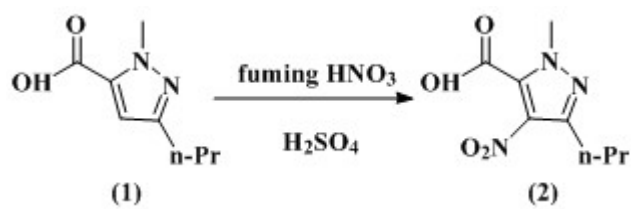


图4