(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102633779 A
(43)申请公布日 2012.08.15

(21)申请号 201210125285.2

(22)申请日 2012.04.26

(71)申请人 齐鲁制药有限公司
地址 250100 山东省济南市工业北路 243 号

(72)发明人 高永宏 张明会 张道广 范传文 王晶翼

(74)专利代理机构 济南舜源专利事务所有限公司 37205
代理人 苗峻

(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54)发明名称

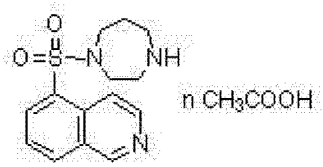
法舒地尔乙酸盐及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明涉及一种法舒地尔乙酸盐及其制备方法和应用，属于医药化工技术领域。本方法采用法舒地尔与冰乙酸反应制得法舒地尔乙酸盐，并利用该法舒地尔乙酸盐制得了高纯度的盐酸法舒地尔，有效地避免柱层析操作，解决了盐酸法舒地尔制备工艺中存在的需柱层析、毒性大、分离周期长的问题，使工艺更加适合工业化生产。

CN 102633779 A

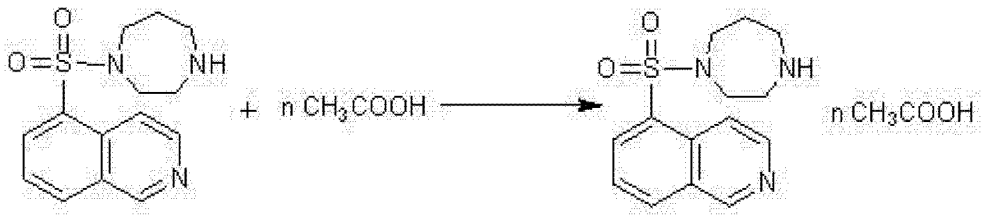
1. 法舒地尔乙酸盐，具有式（I）所示的结构，化学名称为：六氢 -1-(5- 磺酰基异喹啉)-1H-1,4- 二氮杂卓乙酸盐，



式（I）

其中 n=1 或 2。

2. 制备权利要求 1 所述的法舒地尔乙酸盐的方法，其特征在于：在有机溶剂中将法舒地尔与冰乙酸于 0-60℃反应反应后，降温析晶、抽滤、洗涤、干燥制得，



其中，n=1 或 2。

3. 根据权利要求 2 所述的制备法舒地尔乙酸盐的方法，其特征在于：析晶温度为 2-8℃，析晶时间为 6-8 小时。

4. 根据权利要求 2 所述的制备法舒地尔乙酸盐的方法，其特征在于：所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈、N,N- 二甲基甲酰胺、N,N- 二甲基乙酰胺，四氢呋喃中的一种或多种。

5. 根据权利要求 2 所述的制备法舒地尔乙酸盐的方法，其特征在于：反应温度为 40-60℃。

6. 根据权利要求 2 所述的制备法舒地尔乙酸盐的方法，其特征在于：乙酸与法舒地尔的摩尔比为以下任一比例：

（1）冰乙酸与法舒地尔的摩尔比为 1-1.1 :1 时，得到法舒地尔单乙酸盐，即 n=1 ；

（2）冰乙酸与法舒地尔的摩尔比为 2-4 :1 时，得到法舒地尔双乙酸盐，即 n=2。

7. 应用权利要求 1 所述的法舒地尔乙酸盐制备高纯度盐酸法舒地尔的方法，其特征在于：包括如下步骤：

（1）向法舒地尔乙酸盐的有机溶剂中加入无机碱水溶液，调节反应液 pH 值 9-11，分出有机相，洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得到高纯度的法舒地尔；

（2）将上步获得的高纯度的法舒地尔溶于甲醇中，加入盐酸反应，调节反应液 pH 值 4-5，降温至 -5-5℃析晶，得到高纯度的盐酸法舒地尔。

8. 根据权利要求 7 所述的高纯度盐酸法舒地尔的制备方法，其特征在于：所述有机溶剂选自二氯甲烷，三氯甲烷，乙酸乙酯中的一种或多种；所述无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或多种。

法舒地尔乙酸盐及其制备方法和应用

技术领域

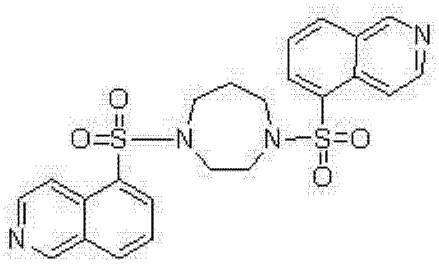
[0001] 本发明涉及一种新化合物法舒地尔乙酸盐及其制备方法和应用，属于医药化工技术领域。

背景技术

[0002] 法舒地尔为异喹啉磺胺类物质，化学名称为六氢-1-(5-磺酰基异喹啉)-1H-1,4-二氮杂卓，英文名fasudil，由日本旭化成株式会社(Asahi Kasei Pharma)研究开发，具有强大的扩血管作用和保护缺血脑组织的作用，属于Rho-激酶抑制剂。法舒地尔于1995年在日本上市，目前上市药物为其单盐酸盐形式，用于改善蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛及随之引起的脑缺血症状。目前该药物新的适应症—急性脑血栓也在日本等待批准。

[0003] 在已报道的盐酸法舒地尔的制备方法中，主要采用5-异喹啉磺酰氯与高哌嗪反应得到法舒地尔的粗品，该粗品经柱层析分离纯化制得法舒地尔，最后与盐酸成盐制得目标产物盐酸法舒地尔。

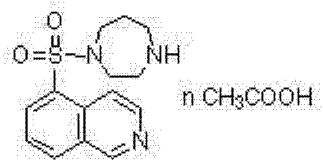
[0004] 在现有技术中，法舒地尔粗品中的主要杂质为式(II)所示的双酰化产物，为去除法舒地尔粗品中的双酰化产物及其他杂质，获得较好纯度的法舒地尔，工艺中一般采用柱层析方法。但该方法的硅胶用量大，需要毒性较高的氯仿或者二氯甲烷作为洗脱液，溶剂易挥发，损耗大，分离纯化周期长，成本高，更重要的是该方法大大限制了工艺规模，不适合规模化的工业生产。



式（II）

发明内容

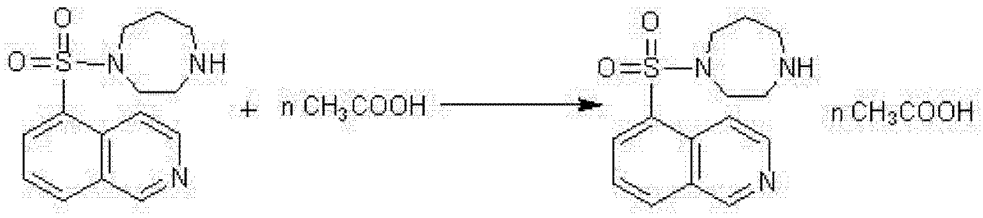
[0005] 针对现有技术的不足，本发明提供了一种新的中间体化合物，六氢-1-(5-磺酰基异喹啉)-1H-1,4-二氮杂卓乙酸盐，即法舒地尔乙酸盐，结构式如式(I)所示：



式（I）

其中 n=1 或 2。

[0006] 该法舒地尔乙酸盐的制备方法为：在有机溶剂中，将法舒地尔与冰乙酸于 0-60℃反应制得，反应方程式如下：



反应完毕，缓慢降温至 2-8℃范围内析晶 6-8 小时，抽滤，洗涤，干燥得法舒地尔乙酸盐。

[0007] 其中，所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈、N,N- 二甲基甲酰胺、N,N- 二甲基乙酰胺，四氢呋喃中的一种或多种。

[0008] 在制备过程中，由于冰乙酸为弱的有机酸，能够与法舒地尔游离碱成盐，但不能与碱性较弱的双酰化产物反应成盐。法舒地尔粗品中的法舒地尔通过与冰乙酸成盐后通过结晶析出，而双酰化杂质因不能与冰乙酸成盐而继续留在母液中，因此，该成盐过程可以有效去除法舒地尔粗品中的双酰化产物，得到高纯度的法舒地尔乙酸盐。为了保证法舒地尔粗品能够充分溶解，与冰乙酸反应成盐充分，反应温度控制在 0-60℃，优选 40-60℃。一般为了防止局部试剂过量和可能出现的放热效应，冰乙酸采用滴加的方式。另外，在该制备过程中，法舒地尔与冰乙酸的摩尔比不同，得到的法舒地尔的乙酸盐也不相同：当冰乙酸与法舒地尔的摩尔比为 1-1.1 :1 时，得到法舒地尔单乙酸盐；当冰乙酸与法舒地尔的摩尔比为 2-4 :1 时，得到法舒地尔双乙酸盐。

[0009] 本发明中法舒地尔乙酸盐的分子式及其分子量如表 1 所列：

表 1 法舒地尔乙酸盐的分子式及其分子量

名称	分子式	分子量
法舒地尔单乙酸盐（n=1）	$C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot CH_3COOH$	351.42
法舒地尔双乙酸盐（n=2）	$C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot 2CH_3COOH$	411.47

另外，本发明还提供了通过法舒地尔乙酸盐制备高纯度的盐酸法舒地尔的方法。采用法舒地尔乙酸盐制备盐酸法舒地尔可以有效地避免柱层析操作，解决了盐酸法舒地尔制备工艺中存在的需柱层析、毒性大、分离周期长的问题，使工艺更加适合工业化生产，包括如下步骤：

（1）向法舒地尔乙酸盐的有机溶剂中加入无机碱水溶液，调节反应液 pH 值 9-11，保证法舒地尔充分游离出来，分出有机相，洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得到高纯度的法舒地尔；

（2）将高纯度的法舒地尔溶于甲醇中，加入盐酸反应，调节反应液 pH 值 4-5，保证法舒地尔充分成盐，降温至 -5-5℃析晶，得到高纯度的盐酸法舒地尔。其中，pH 值过大导致成盐不充分；pH 值过小，产品中会产生双盐酸盐，导致目标产物法舒地尔单盐酸盐的收率降低。

[0010] 上述高纯度盐酸法舒地尔的制备过程中所述有机溶剂选自二氯甲烷，三氯甲烷，乙酸乙酯中的一种或多种；所述无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或多种。

[0011] 综上所述，本发明提供了一种法舒地尔乙酸盐及其制备方法，并利用该法舒地尔乙酸盐制得了高纯度的盐酸法舒地尔，经高效液相色谱（HPLC）法检测，盐酸法舒地尔纯度

高于 99.8%，有效地避免柱层析操作，解决了盐酸法舒地尔制备工艺中存在的需柱层析、毒性大、分离周期长的问题，使工艺更加适合工业化生产。

具体实施方式

[0012] 以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。本发明的保护范围包括但不限于以下实施例的描述。以下实施例中法舒地尔粗品均采用专利 CN1183782A 报道的方法制备，其中杂质双酰化产物含量 3.66%。

[0013] 实施例 1

称取法舒地尔粗品 50.8g（0.174mol），加入 50ml 无水乙醇，于 55-60℃滴加冰乙酸 11ml(0.174mol)，滴加完毕，缓慢降温至 5-8℃析晶 7 小时，抽滤，冷乙醇洗滤饼，得白色至类白色固体，干燥，得产品 41.8g，产率 68.4%，经高效液相色谱（HPLC）法检测，纯度为 99.92%，杂质双酰化产物未检出。产品为法舒地尔单乙酸盐。

[0014] 元素分析：($C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot CH_3COOH$)：C,54.70；H,5.99； N,11.97；S,9.11；

理论值：C,54.68；H,6.02；N,11.96；S,9.12。

[0015] ^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ：9.70(s, 2H) , 9.52(s, 1H), 8.73(d, J = 6Hz, 1H), 8.46(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.35(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.19(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.69(t, J = 7.8Hz, 1H), 3.51(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.46(t, J = 5.4Hz, 2H), 3.00(t, J = 4.8Hz, 2H), 2.95(t, J = 6.0Hz, 2H), 2.09(s, 3H) , 1.85(m, 2H)。

[0016] MS(ESI, m/z), 292.1[M-CH_3COO]$^+$, 314.3[M-CH_3COOH+Na]$^+$。

[0017] IR(KBr)cm^{-1}：3433,3392,2950,1647,1619,1563,1404,1308,1130,1015,899,812,716,599。

[0018] 实施例 2

称取法舒地尔粗品 50.8g（0.174mol），加入 150ml 无水甲醇，于 30-35℃滴加冰乙酸 12ml(0.19mol)，滴加完毕，缓慢降温至 2-5℃析晶 6 小时，抽滤，冷甲醇洗滤饼，得白色至类白色固体，干燥，得产品 36.6g，产率 59.9%，经高效液相色谱（HPLC)法检测，纯度为 99.94%，杂质双酰化产物未检出。产品为法舒地尔的单乙酸盐。

[0019] 实施例 3

称取法舒地尔粗品 50.8g（0.174mol），加入 100ml 二氯甲烷，于 40-45℃滴加冰乙酸 12ml(0.19mol)，滴加完毕，缓慢降温至 4-6℃析晶 6 小时，抽滤，冷二氯甲烷洗滤饼，得白色至类白色固体，干燥，得产品 40.2g，产率 65.8%，经高效液相色谱（HPLC）法检测，纯度为 99.95%，杂质双酰化产物未检出。产品为法舒地尔单乙酸盐。

[0020] 实施例 4

称取法舒地尔粗品 50.8g（0.174mol），加入 120ml 丙酮，于 0-20℃滴加冰乙酸 11ml(0.174mol)，滴加完毕，缓慢降温至 6-8℃析晶 8 小时，抽滤，冷丙酮洗滤饼，得白色至类白色固体，干燥，得产品 41.8g，产率 68.4%，经高效液相色谱（HPLC）法检测，纯度为 99.92%，杂质双酰化产物未检出。产品为法舒地尔单乙酸盐。

[0021] 实施例 5

称取法舒地尔粗品 200g（0.69mol），加入 300ml 无水乙醇，于 30-40℃滴加冰乙酸 86.4ml(1.51mol)，滴加完毕，缓慢降温至 2-3℃析晶 6 小时，抽滤，冷乙醇洗滤饼，得白色至

类白色固体，干燥，得产品 192.4g，产率 68.2%，(HPLC)纯度为 99.97%，杂质双酰化产物未检出。产品为法舒地尔的双乙酸盐。

[0022] 元素分析：($C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot 2CH_3COOH$)：C,52.58;H,5.09;N,10.23;S,7.78；

理论值：C,52.54;H,6.12;N,10.21;S,7.79。

[0023] ^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ：10.12(s, 1H), 9.65(s, 2H), 9.53(s, 1H), 8.81(d, J = 6Hz, 1H), 8.51(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.37(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.73(t, J = 7.8Hz, 1H), 3.51(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.49(t, J = 5.4Hz, 2H), 3.11(t, J = 4.8Hz, 2H), 2.97(t, J = 6.0Hz, 2H), 2.11(s, 6H) , 1.87(m, 2H)。

[0024] MS(ESI, m/z), 292.1[M-2CH_3COOH+H]$^+$, 314.3[M-2CH_3COOH+Na]$^+$。

[0025] IR(KBr) cm^{-1}:3430,3393,2950,1690,1646,1620,1564,1403,1333,1130,1014,894,713,596。

[0026] 实施例 6

称取法舒地尔粗品 200g（0.69mol)，加入 600ml 无水甲醇，于 10-20℃滴加冰乙酸 158ml(2.76mol)，滴加完毕，，缓慢降温至 6-8℃析晶 8 小时，抽滤，少量冷甲醇洗滤饼，得白色至类白色固体，干燥，得产品 172.1g，产率 61%，经高效液相色谱（HPLC）法检测，纯度为 99.96%，杂质双酰化产物未检出。产品为法舒地尔的双乙酸盐。

[0027] 实施例 7：

（1)称取实施例 1 制得的法舒地尔单乙酸盐 35.1g（0.1mol，纯度 99.92%)，加入 200ml 二氯甲烷，搅拌下加入 2mol/L 的氢氧化钠溶液调节水相的 pH 为 9，分出有机相，洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得白色至类白色固体 28.4g，即法舒地尔，经高效液相色谱（HPLC）法检测，纯度为 99.7%。

[0028] （2)将所得法舒地尔加入到 110ml 甲醇中，搅拌溶解后加入 4mol/L 的盐酸溶液，调节溶液的 pH 至 4，并在 -5-0℃下搅拌析晶 4 小时，抽滤，甲醇洗滤饼，所得滤饼经干燥后得到白色固体即为盐酸法舒地尔，共计 29.4g，收率 89.7%；经高效液相色谱（HPLC)法检测，纯度为 99.96%，杂质双酰化产物未检出。

[0029] 实施例 8：

（1)称取实施例 5 法舒地尔双乙酸盐 41.1g（0.1mol，纯度 99.97%)，加入 240ml 二氯甲烷，搅拌下加入 2mol/L 的氢氧化钠溶液调节水相的 pH 为 11，分出有机相，洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得白色至类白色固体 27.2g，即法舒地尔，经高效液相色谱（HPLC）法检测，纯度为 99.7%。

[0030] （2)将所得法舒地尔加入到 100ml 甲醇中，搅拌溶解后加入 4mol/L 的盐酸溶液，调节反应液 pH 至 5，并在 0-5℃下搅拌析晶 6 小时，抽滤，少量甲醇洗涤滤饼，所得滤饼经干燥后得到白色固体即为盐酸法舒地尔，共计 27.5g，收率 83.9%，；经高效液相色谱（HPLC）法检测，纯度为 99.98%，杂质双酰化产物未检出。

[0031] 实施例 9：

（1)称取实施例 3 制得的法舒地尔单乙酸盐 35.1g（0.1mol，纯度 99.95%)，加入 150ml 乙酸乙酯，搅拌下加入 2mol/L 的氢氧化钾溶液调节水相的 pH 为 9，分出有机相，洗涤，干燥，过滤，减压浓缩得白色至类白色固体 29.2g，即法舒地尔，经高效液相色谱（HPLC）法检测，

纯度为 99.7%。

[0032] (2)将所得法舒地尔加入到 110ml 甲醇中，搅拌溶解后加入 4mol/L 的盐酸溶液，调节溶液的 pH 至 5，并在 -5-0℃下搅拌析晶 4 小时，抽滤，甲醇洗滤饼，所得滤饼经干燥后得到白色固体即为盐酸法舒地尔，共计 28.8g，收率 87.9%；经高效液相色谱(HPLC)法检测，纯度为 99.98%，杂质双酰化产物未检出。