



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115043835 A

(43) 申请公布日 2022.09.13

(21) 申请号 202210690395.7

(22) 申请日 2022.06.17

(71) 申请人 常州制药厂有限公司

地址 213018 江苏省常州市劳动东路518号

(72) 发明人 朱怡君 孙忠华 康鲁伟 田佳伟

孙光祥 王兵

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07C 317/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页 附图8页

(54) 发明名称

一种维立西呱的精制纯化方法

(57) 摘要

本发明医药技术领域,具体涉及一种维立西呱的精制纯化方法,包括以下步骤:将维立西呱粗品、二甲基亚砷和盐酸乙醇混合,加热溶清,加入活性炭,热滤,冷却抽滤得到维立西呱盐酸盐·二甲亚砷溶剂合物。将该溶剂合物用碱的乙腈溶液打浆,干燥得到维立西呱。其中化合物2未见文献报道,使用该化合物2可有效提高维立西呱中间体纯度,进而可满足高维立西呱的质量标准,提高临床用药安全。

1. 一种维立西呱的精制纯化方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 将化合物1与盐酸乙醇、二甲亚砜混合,加热溶清,加入活性炭,热滤,冷却生成化合物2;

其中维立西呱粗品与DMSO的质量体积比为1g:(1.5-5) mL;

其中维立西呱粗品与盐酸乙醇的质量体积比为1g:(5-25) mL;

其中反应温度为60-90℃,所述冷却温度为10-30℃。

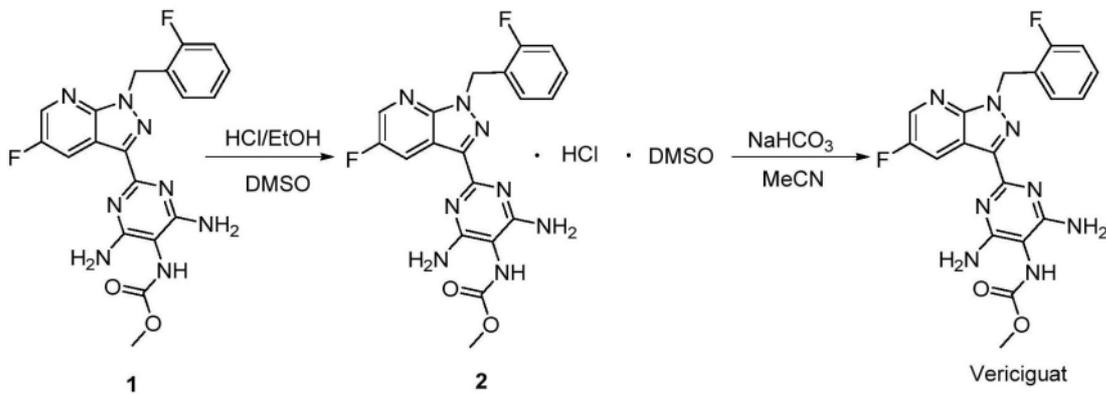
(2) 将化合物2与碱、乙腈混合,室温打浆得到维立西呱,

其中碱选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾;

其中化合物2与碱的质量比为1g:(0.14-0.28) mL;

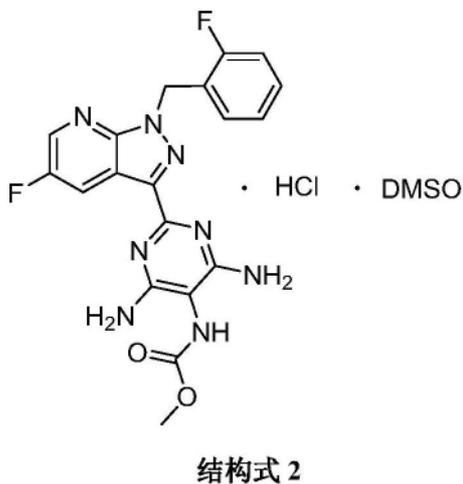
其中化合物2与乙腈的质量体积比为1g:(10-40) mL;

其中反应式如下所示:



2. 根据权利要求1所述的高纯度维立西呱精制方法,其特征在于,所述活性炭的用量为粗品质量的3%~5%。

3. 一种如结构式2所示的化合物:



一种维立西呱的精制纯化方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂维立西呱的精制纯化方法。

背景技术

[0002] 维立西呱(Vericiguat),由拜耳公司研发,于2021年获美国FDA批准上市,成为当年第一个获批的专门治疗心衰的药物。本品是一种口服,可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂,用于治疗经历心力衰竭恶化事件后射血分数低于45%的症状性慢性心力衰竭患者。其结构式如下所示:

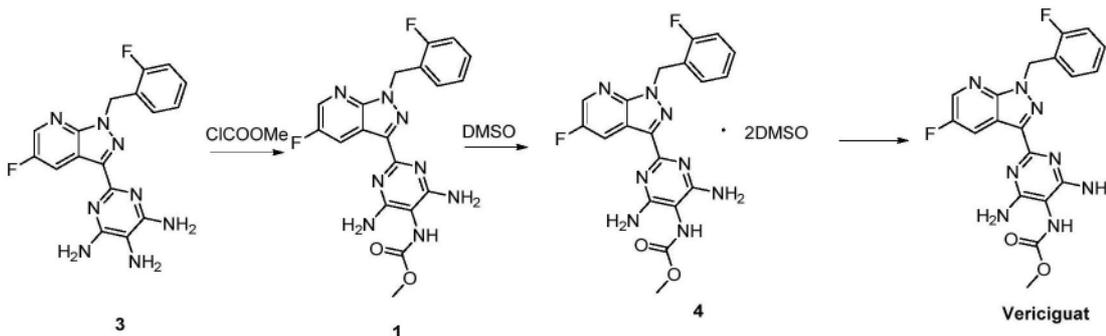


[0003]

Vericiguat

[0004] 根据拜耳公司在W02011/147809、W02013/076168等专利文献中的报道,目前维立西呱的合成路线主要是通过不同的方法构建中间体3,然后与氯甲酸甲酯反应得到维立西呱粗品1,再与DMSO形成溶剂合物4,最后打浆去除DMSO得到维立西呱成品。

[0005]



[0006] 我们通过对现有技术的研究与重现,发现中间体4维立西呱二(二甲亚砜)溶剂合物纯度较差,未知单杂大于0.10%,总杂大于1%;由于最后一步仅是去除溶剂的常规步骤,并不能有效除去维立西呱的有关物质,采用现有技术制备得到的维立西呱并不符合ICH质量标准,难以达到药用要求。

[0007] 我们在研究维立西呱合成工艺的过程中,偶然发现了维立西呱盐酸盐·二甲亚砜溶剂合物,该化合物2在醇或DMF中的溶解度比已知化合物4维立西呱二(二甲亚砜)溶剂合

物有大幅度提高,利用溶解度差异,可有效除去反应过程中产生的有关杂质,提纯与保证中间体产品质量。使用化合物2制备维立西呱具有反应原料廉价易得,操作过程简便,适合于工业化生产的优点,终产物维立西呱质量满足ICH质量标准,保障了临床用药安全。

发明内容

[0008] 本发明要解决的技术问题是:提供一种路线便捷、操作简单的维立西呱成品纯化的方法。

[0009] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下:

[0010] 一种维立西呱的精制纯化方法,其特征在于包括以下步骤:

[0011] (1) 将化合物1(维立西呱粗品)与盐酸乙醇、二甲亚砜混合,加热溶清,加入活性炭,热滤,冷却生成化合物2(维立西呱盐酸盐·二甲亚砜溶剂合物);

[0012] 其中维立西呱粗品与DMSO的质量体积比为1g:(1.5-5)mL;

[0013] 其中维立西呱粗品与盐酸乙醇的质量体积比为1g:(5-25)mL;

[0014] 其中加热溶清的温度为60-90℃,所述冷却温度为10-30℃。

[0015] (2) 将化合物2与碱、乙腈混合,室温打浆得到维立西呱;

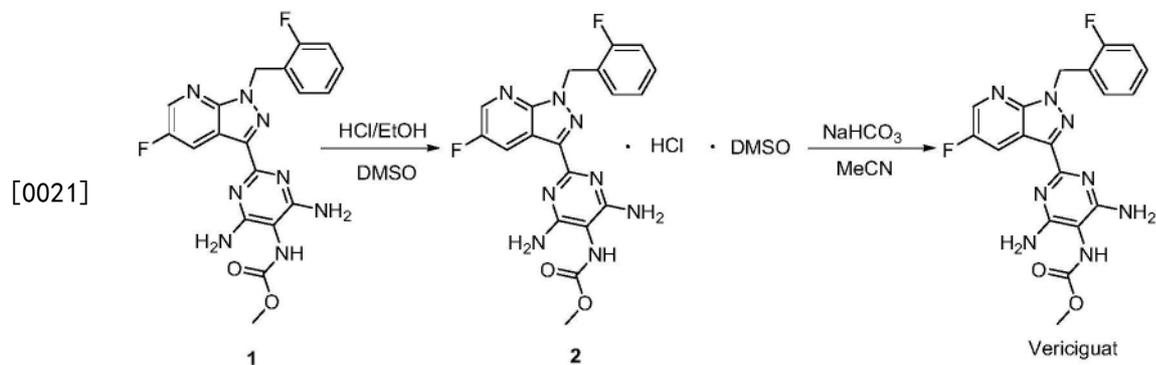
[0016] 其中碱优选为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾;

[0017] 其中化合物2与碱的质量比为1g:(0.14-0.28)mL;

[0018] 其中化合物2与乙腈的质量体积比为1g:(10-40)mL。

[0019] 其中所述活性炭的用量为化合物1粗品质量的3%~5%。

[0020] 其反应式如下所示:



[0022] 除特殊说明外,本发明所用试剂和原料均市售可得。本发明中化合物的中文命名与结构式有冲突的,以结构式为准;结构式有明显错误的除外。

[0023] 有益效果:

[0024] 1、本发明首次发现化合物2,即维立西呱盐酸盐·二甲亚砜溶剂合物,化合物2比现有技术报道的化合物4(维立西呱二(二甲亚砜)溶剂合物)的溶解度大幅度提高,可有效除去反应过程中产生的有关杂质,保证中间体产品质量。

[0025] 2、使用化合物2制备维立西呱具有反应原料廉价易得,操作过程简便,适合于工业化生产的优点,终产物维立西呱能够满足ICH质量标准,保障了临床用药安全。

附图说明

[0026] 图1为实施例1化合物2液相图。

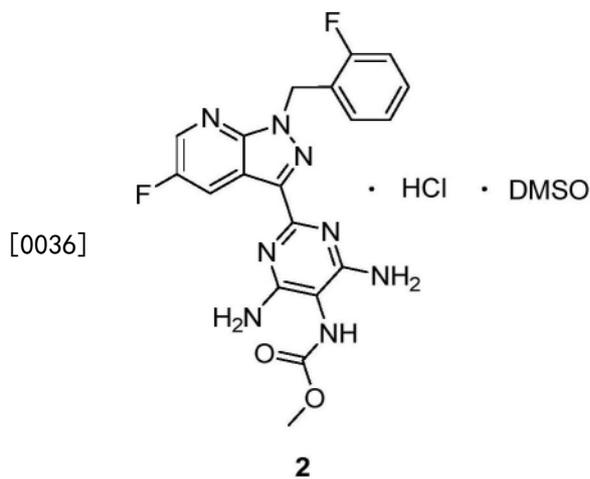
- [0027] 图2为实施例1维立西呱液相图。
 [0028] 图3为实施例2化合物2液相图。
 [0029] 图4为实施例2维立西呱液相图。
 [0030] 图5为实施例3维立西呱·2DMSO溶剂合物液相图
 [0031] 图6为实施例3中维立西呱液相图。
 [0032] 图7~9为化合物2的结构确证 (NMR、XRD、TGA)

具体实施方式

[0033] 以下结合实例说明本发明,但不限制本发明。在本领域内,技术人员对本发明所做的简单替换或改进均属于本发明所保护的技术方案内。

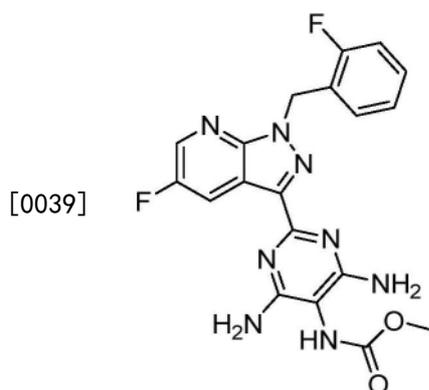
[0034] 实施例1:

[0035] (1) 维立西呱盐酸盐·二甲亚砜溶剂合物(化合物2)的制备



[0037] 依次加入维立西呱粗品(化合物1) 8.0g,用16mL DMSO溶解,加入120mL盐酸乙醇,升温至80℃,搅拌30min,加入0.4g活性炭,保温30min,趁热过滤,滤饼用少量乙醇洗涤。滤液缓慢冷却至10~15℃,析出固体,保温1h,过滤,滤饼用少量乙醇洗涤,50℃真空干燥,得白色固体2 8.8g(收率约86.7%)。

[0038] (2) 维立西呱的制备



[0040] 依次加入上述化合物2 8.8g,100mL乙腈,再加入1.3g NaHCO₃,室温搅拌2h,抽滤,滤饼用大量水洗涤,50℃真空干燥,得成品维立西呱6.2g(收率约89.8%)。

[0041] 实施例2:

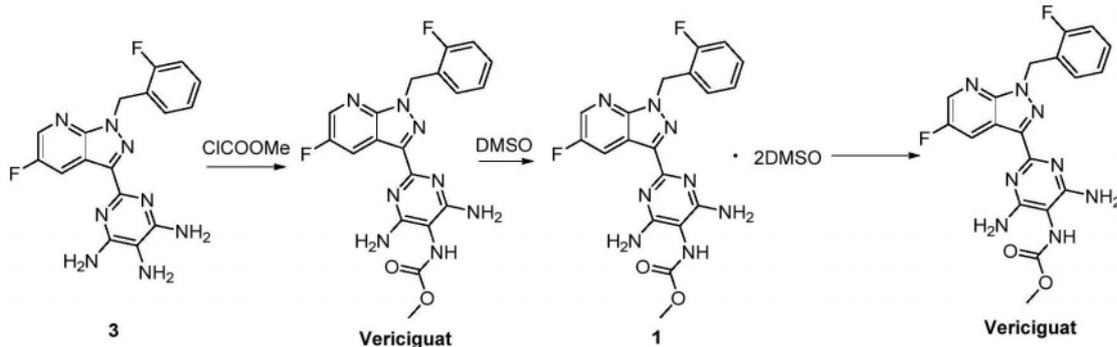
[0042] (1) 维立西呱盐酸盐·二甲亚砜溶剂合物(化合物2)的制备

[0043] 依次加入维立西呱粗品(化合物1) 120g,用360mL DMSO溶解,加入2.4L盐酸乙醇,升温至70℃,搅拌30min,加入6.0g活性炭,保温30min,趁热过滤,滤饼用乙醇洗涤。滤液缓慢冷却至20~25℃,析出固体,保温1h,过滤,滤饼用少量乙醇洗涤,50℃真空干燥,得白色固体2 137.3g(收率约90.2%)。

[0044] (2) 维立西呱的制备

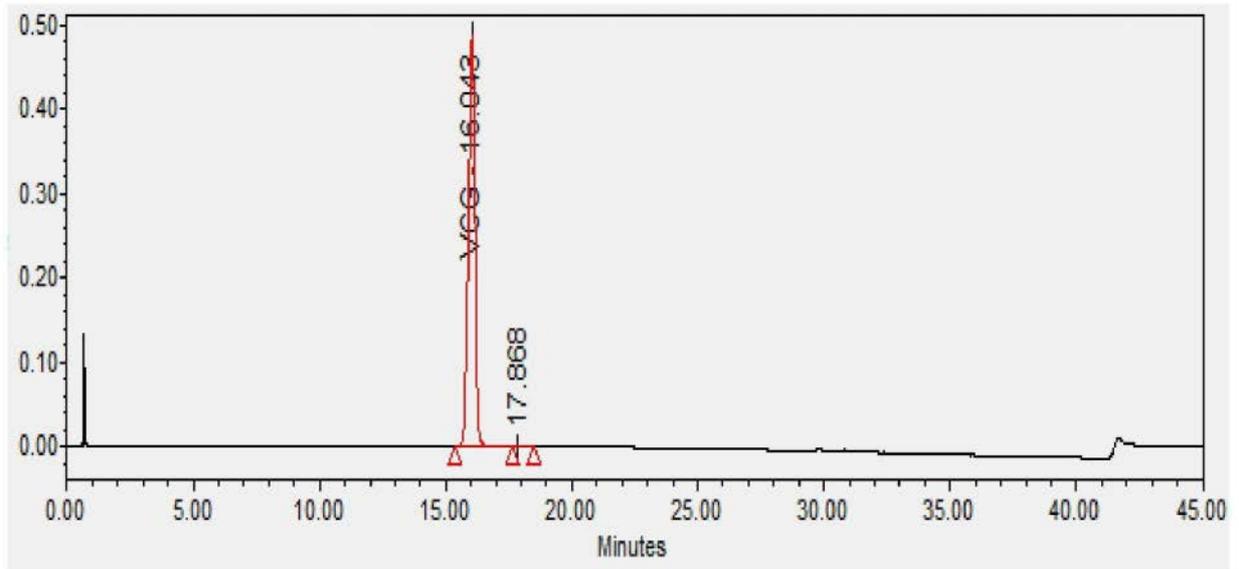
[0045] 依次加入上述化合物2 137.3g,2.8L乙腈,再加入30.0g NaHCO₃,室温搅拌2h,抽滤,滤饼用大量水洗涤,50℃真空干燥,得成品维立西呱98.8g(收率约91.3%)。

[0046] 实施例3:参照原研专利CN105503867B合成纯化维立西呱



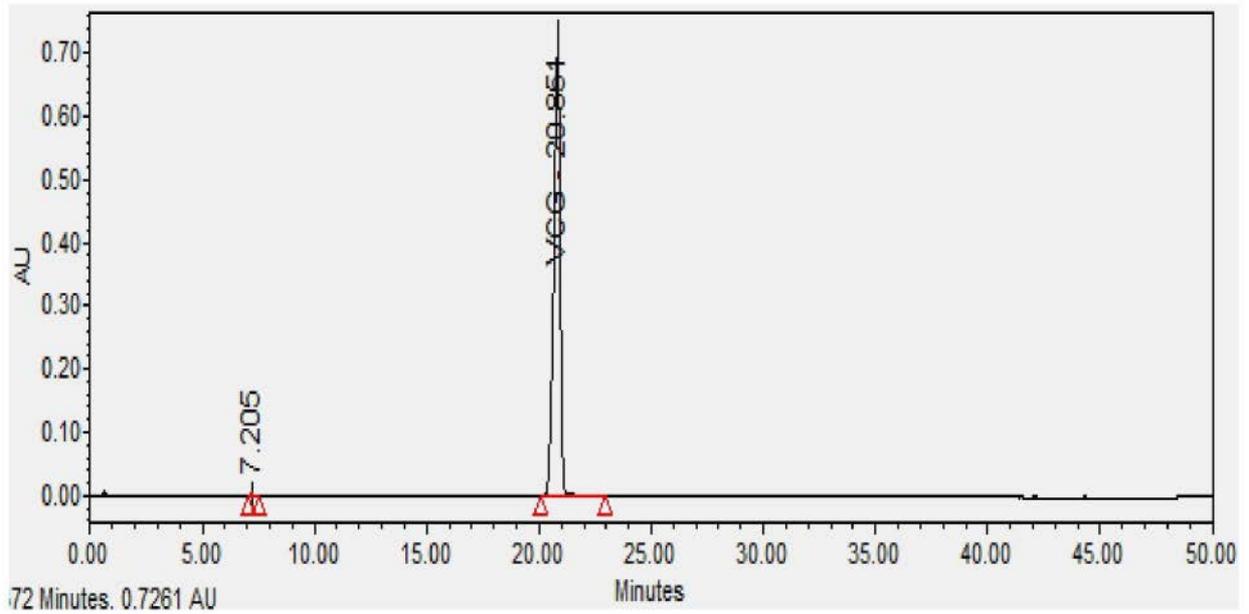
[0047] 参照实施例13A制备合成维立西呱粗品,然后按照实施例13方法D制备得到维立西呱·2DMSO溶剂合物,然后按照实施13方法F(6)制备维立西呱。

[0048] 以上所述的仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明创造构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。



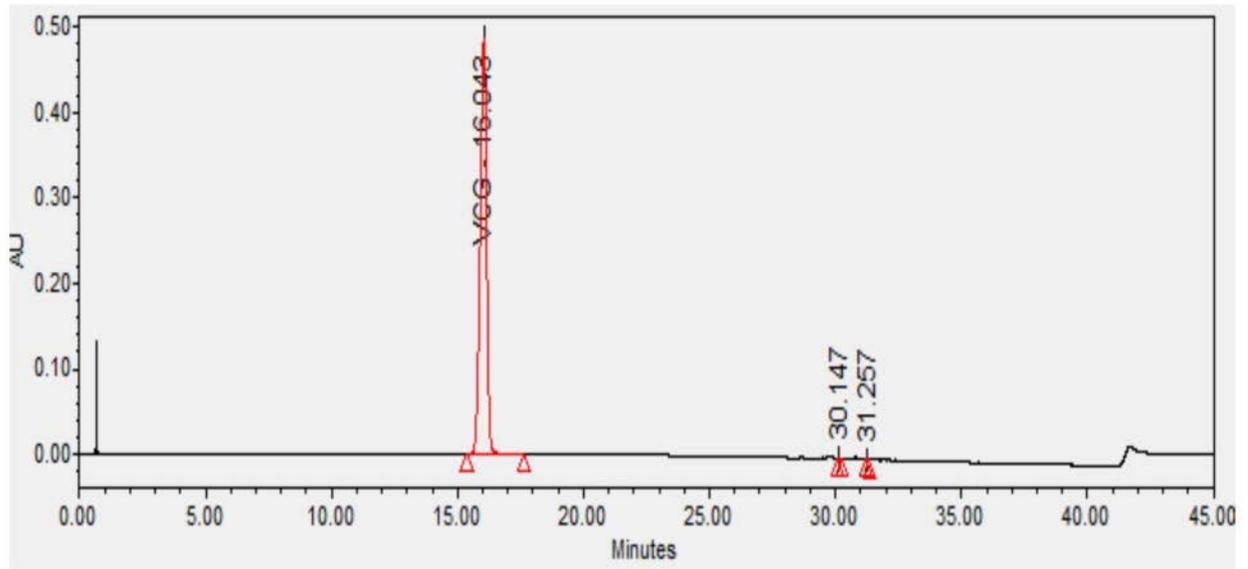
| Name | Retention Time (min) | Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) | % Area |
|-------|----------------------|---------------------------------------|--------|
| 1 VCG | 16.043 | 8683775 | 99.96 |
| 2 | 17.868 | 3144 | 0.04 |

图1



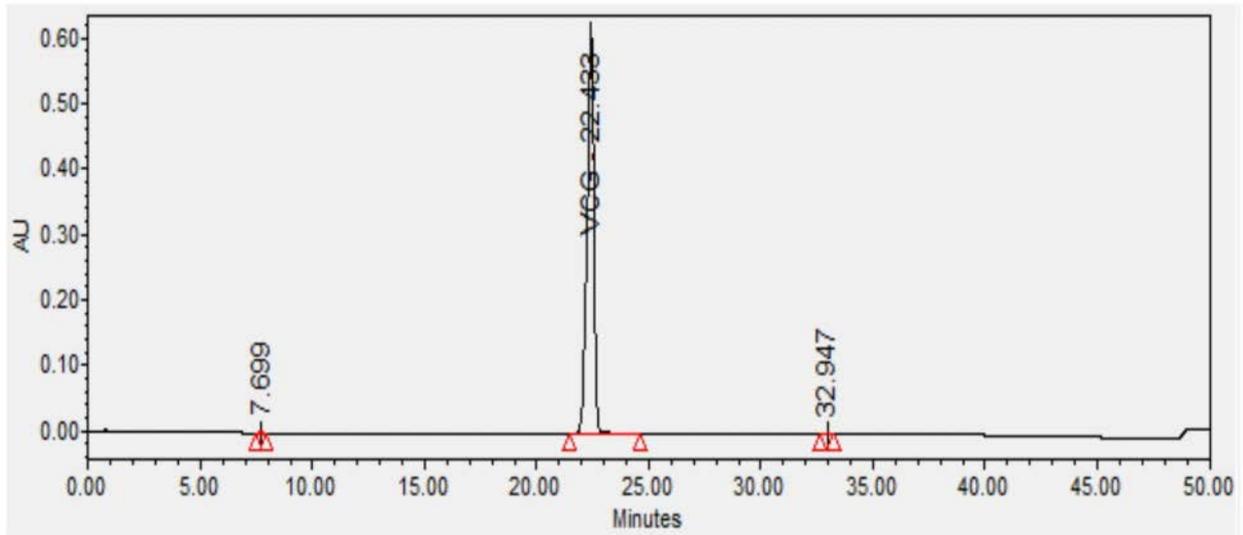
| | Name | Retention Time (min) | Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) | % Area |
|---|------|----------------------|---------------------------------------|--------|
| 1 | | 7.205 | 9798 | 0.07 |
| 2 | VCG | 20.851 | 14450493 | 99.93 |

图2



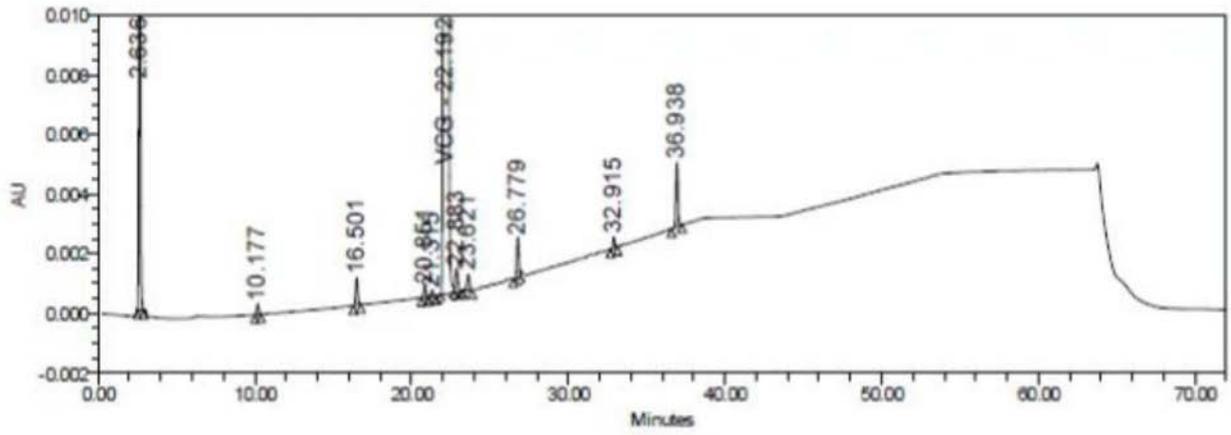
| Name | Retention Time (min) | Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) | % Area |
|-------|----------------------|---------------------------------------|--------|
| 1 VCG | 16.043 | 8683775 | 99.92 |
| 2 | 30.147 | 3967 | 0.05 |
| 3 | 31.257 | 3206 | 0.04 |

图3



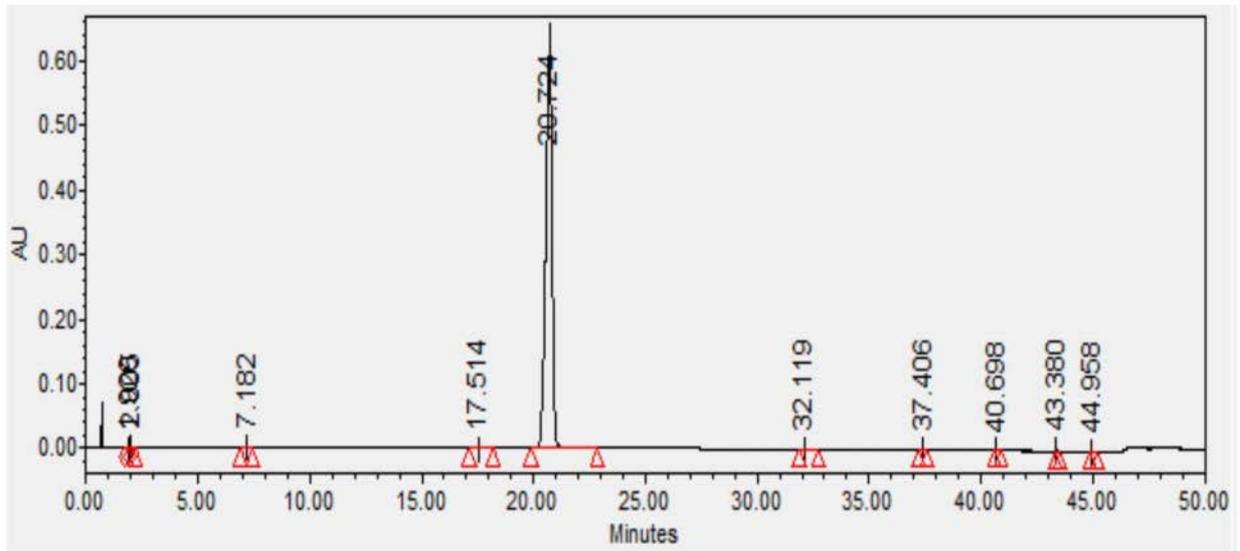
| | Name | Retention Time (min) | Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) | % Area |
|---|------|----------------------|---------------------------------------|--------|
| 1 | | 7.699 | 7595 | 0.06 |
| 2 | VCG | 22.433 | 12984760 | 99.88 |
| 3 | | 32.947 | 8547 | 0.07 |

图4



| | Name | RT | Area | Height | % Area |
|----|------|--------|---------|--------|---------|
| 1 | | 2.636 | 277886 | 69231 | 3.0996 |
| 2 | | 10.177 | 2860 | 333 | 0.0319 |
| 3 | | 16.501 | 8416 | 923 | 0.0939 |
| 4 | | 20.851 | 3287 | 338 | 0.0367 |
| 5 | | 21.315 | 1754 | 177 | 0.0196 |
| 6 | VCG | 22.192 | 8624293 | 861145 | 96.1978 |
| 7 | | 22.883 | 8434 | 754 | 0.0941 |
| 8 | | 23.621 | 6136 | 534 | 0.0684 |
| 9 | | 26.779 | 11654 | 1312 | 0.1300 |
| 10 | | 32.915 | 2943 | 375 | 0.0328 |
| 11 | | 36.938 | 17506 | 2143 | 0.1953 |

图5



| E | Name | Retention Time (min) | Area (μV*sec) | % Area |
|----|------|----------------------|---------------|--------|
| 1 | | 1.920 | 6561 | 0.05 |
| 2 | | 2.005 | 20352 | 0.16 |
| 3 | | 7.182 | 24751 | 0.20 |
| 4 | | 17.514 | 19266 | 0.15 |
| 5 | VCG | 20.724 | 12430472 | 99.03 |
| 6 | | 32.119 | 9772 | 0.08 |
| 7 | | 37.406 | 15365 | 0.12 |
| 8 | | 40.698 | 6120 | 0.05 |
| 9 | | 43.380 | 9944 | 0.08 |
| 10 | | 44.958 | 9525 | 0.08 |

图6

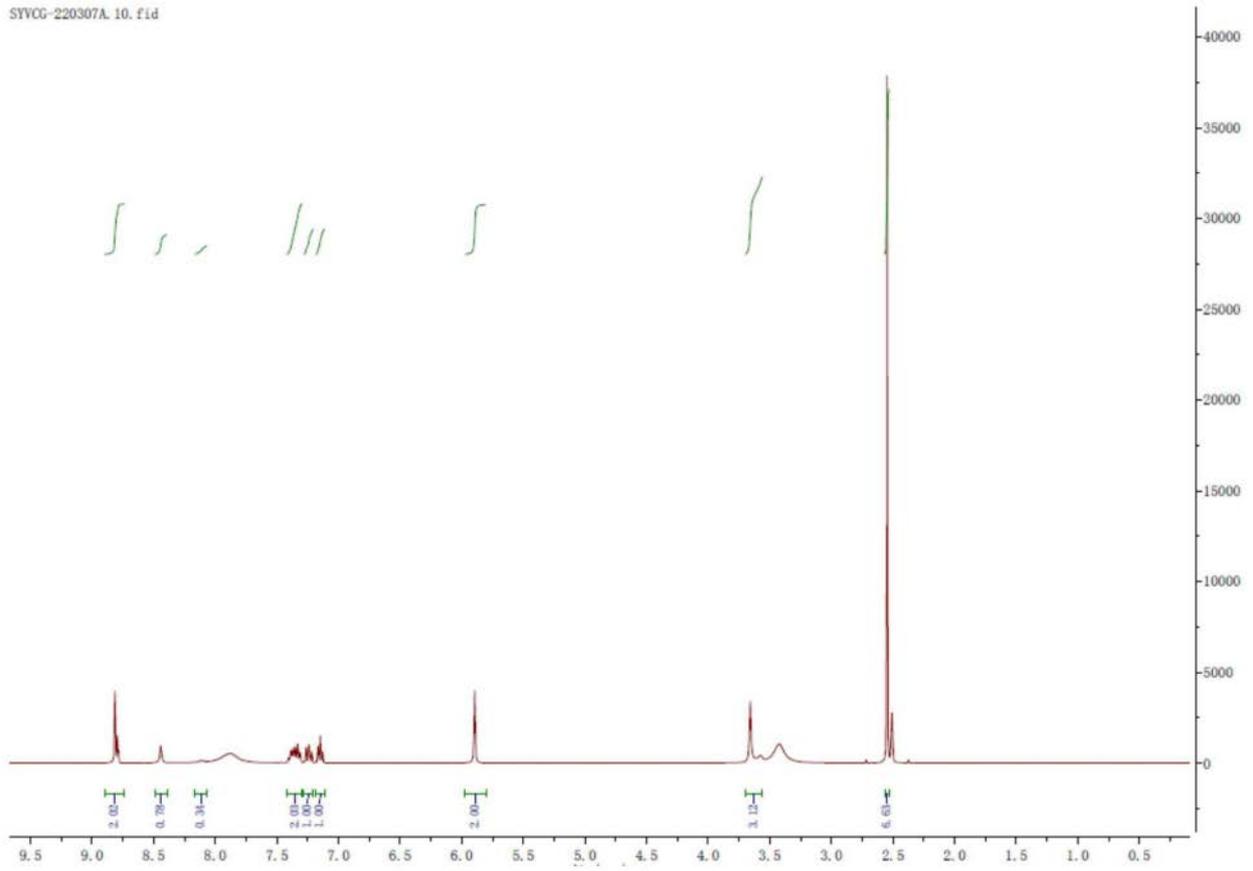


图7

(Coupled TwoTheta/Theta)

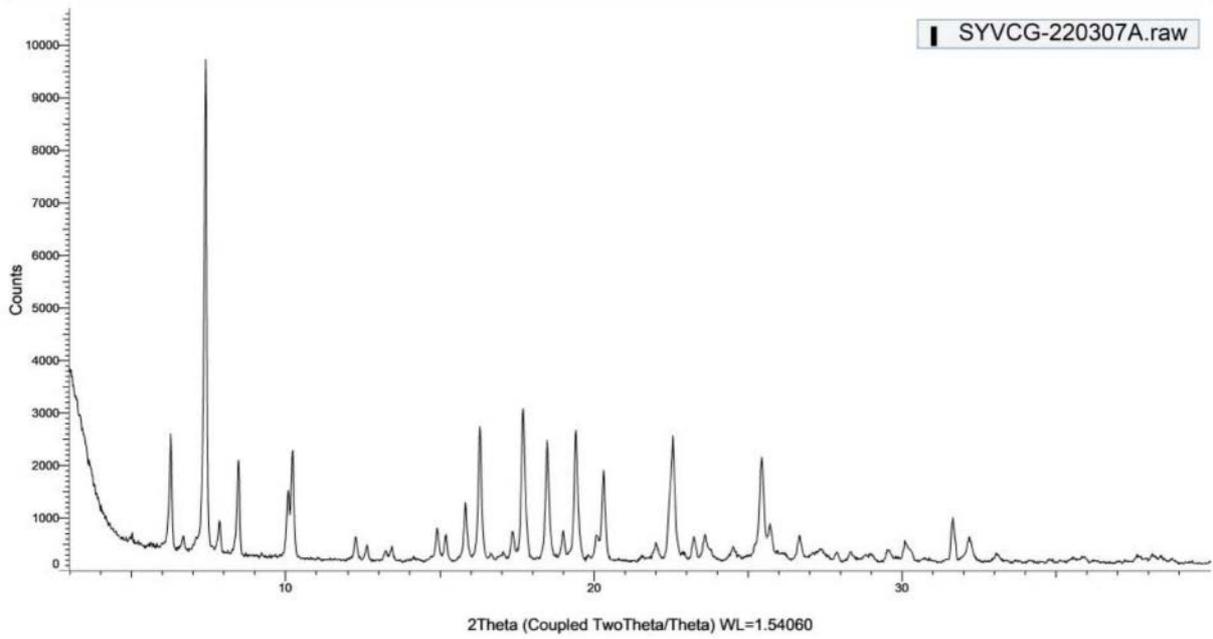


图8

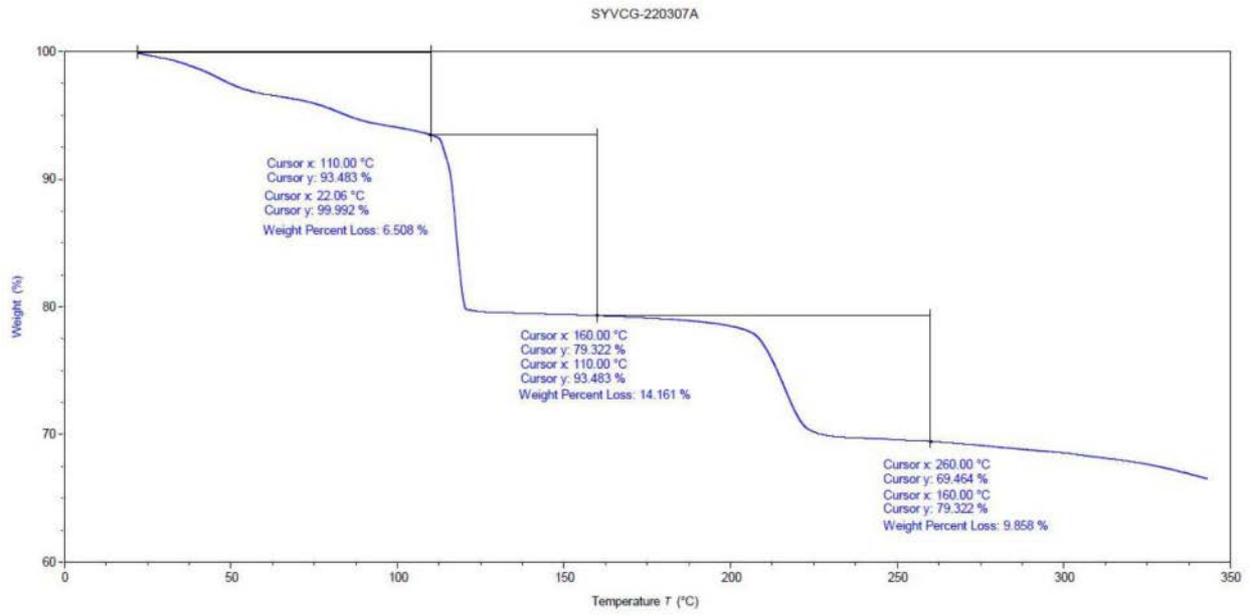


图9