



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107216311 B

(45)授权公告日 2019.09.03

(21)申请号 201610162333.3

(22)申请日 2016.03.21

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107216311 A

(43)申请公布日 2017.09.29

(73)专利权人 山东诚创医药技术开发有限公司
地址 250101 山东省济南市高新区开拓路
2350号(诚创101室)

(72)发明人 于瑞同 毛成龙 姚松芝

(74)专利代理机构 济南克雷姆专利代理事务所
(普通合伙) 37279

代理人 张祥明

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

(56)对比文件

WO 99/20620 A1,1999.04.29,

CN 101068806 A,2007.11.07,

CN 101973981 A,2011.02.16,

审查员 李帅

权利要求书1页 说明书7页

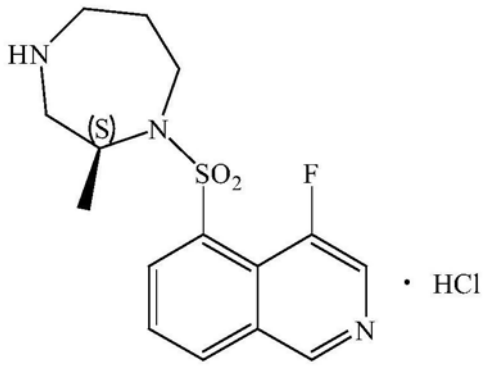
(54)发明名称

(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法

(57)摘要

本发明公开了(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法,具体步骤是:将(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入乙醇和乙腈组成的混合溶剂中,加热回流至完全溶解,搅拌冷却析晶,过滤干燥即得精制品。本发明显著提高产品的液相纯度和有效成分含量,使精制品纯度达到99.85%以上,单杂均小于0.1%。本发明也便于产品的规模化生产,操作方便,成本较低。

1. (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法,其特征在于,具体步骤是:将(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入乙醇和乙腈组成的混合溶剂中,加热回流至完全溶解,搅拌冷却析晶,过滤干燥即得精制品;其中,粗品与乙醇、乙腈的质量体积比为1g:5~5.2mL:1~1.1mL,所述盐酸盐化合物的结构式如下:



搅拌析晶时间为2~3小时。

2. 根据权利要求1所述的精制方法,其特征在于,所述干燥为35~40℃减压干燥。

3. 根据权利要求1所述的精制方法,其特征在于,所述粗品的制备方法是:在氩气流下,向4mol/L氯化氢的乙酸乙酯溶液中,在冰水冷却下,滴加在乙酸乙酯中溶解的(s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,冰水冷却条件下搅拌反应,反应结束后过滤干燥即得;其中,氯化氢的乙酸乙酯溶液与(s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯的体积质量比为10.4~10.5:1。

4. 根据权利要求3所述的精制方法,其特征在于,粗品制备过程中的搅拌反应时间为2小时。

5. 根据权利要求3所述的精制方法,其特征在于,粗品制备过程中的干燥为35~40℃减压干燥。

(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法

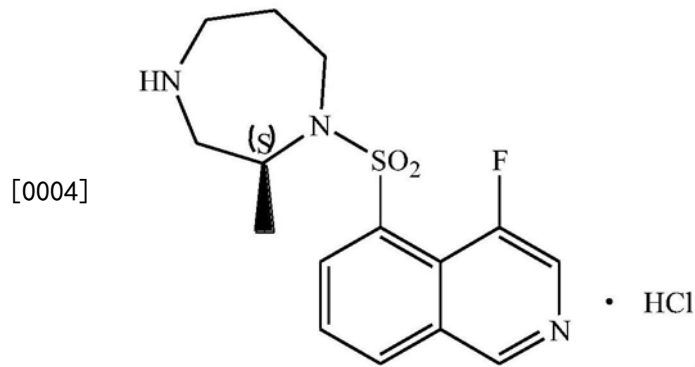
技术领域

[0001] 本发明涉及一种精制方法,具体涉及一种(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法。属于医药技术领域。

背景技术

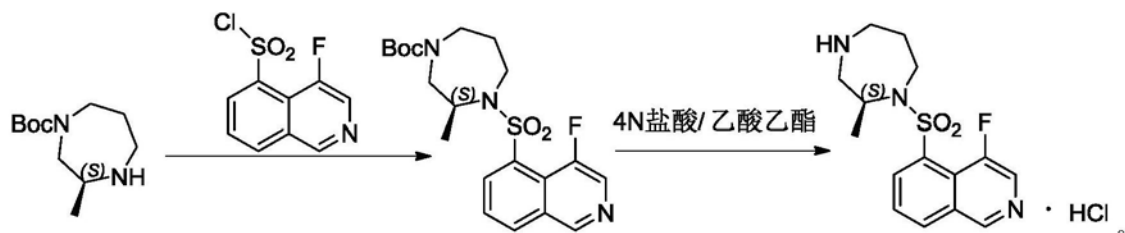
[0002] 日本上市的Glanatec滴眼液,其有效成分为(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐水合物,用于治疗高眼压和青光眼(其他青光眼治疗药治疗效果不理想或者无法使用的情况下使用本品)。

[0003] 不带结晶水的(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐可作为脑梗塞、脑出血、蛛网膜下腔出血、脑水肿等脑血管障碍的预防和治疗剂,特别是作为脑卒中中等脑血管痉挛疾病的抑制剂是有用的,该化合物结构式如下:



[0005] 目前制备(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐化合物的主要步骤如下:

[0006]



[0007] 按照该制备方法得到的盐酸盐产品中含有一些极性较大的杂质,这些杂质影响该产品的质量及使用此盐酸盐所制得的水合物的质量,因此需要对(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐进行精制以得到高纯度的产品。

[0008] 目前(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法主要有两种:

[0009] 方法一:专利CN103068818B将得到的盐酸盐固体在冰水冷却下分批加入3.6w.t.%的氢氧化钠溶液中,用甲苯提取,20w.t.%氯化钠溶液清洗合并的有机相,蒸馏除去溶剂得到黄色无定形目的物。按照此方法得到的目的物是一个纯度较高的碱基,若要

得到想要的盐酸盐还需要在此基础上将碱基酸化成盐,此方法过程繁琐,操作麻烦。

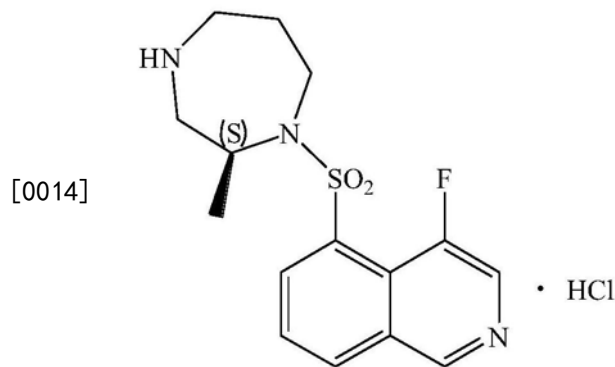
[0010] 方法二:专利申请W09920620A将得到的盐酸盐粗品用氯仿:甲醇=10:1(体积比)进行柱层析来精制,此方法得到的精制品纯度98.2%,收率只有58.6%,而且不适合大规模化生产。

发明内容

[0011] 本发明的目的是为克服上述现有技术的不足,提供一种(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法。

[0012] 为实现上述目的,本发明采用下述技术方案:

[0013] (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐的精制方法,具体步骤是:将(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入乙醇和乙腈组成的混合溶剂中,加热回流至完全溶解,搅拌冷却析晶,过滤干燥即得精制品;其中,粗品与乙醇、乙腈的质量体积比为1g:5~5.2mL:1~1.1mL,所述盐酸盐化合物的结构式如下:



[0015] 优选的,搅拌析晶时间为2~3小时。

[0016] 优选的,所述干燥为35~40℃减压干燥。

[0017] 所述粗品的制备方法是:在氩气流下,向4mol/L氯化氢的乙酸乙酯溶液(以下缩写为4N氯化氢/乙酸乙酯)中,在冰水冷却下,滴加在乙酸乙酯中溶解的(s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,冰水冷却条件下搅拌反应,反应结束后过滤干燥即得;其中,氯化氢的乙酸乙酯溶液与(s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯的质量比为10.4~10.5:1。

[0018] 优选的,粗品制备过程中的搅拌反应时间为2小时。

[0019] 优选的,粗品制备过程中的干燥为35~40℃减压干燥。

[0020] 申请人按照专利CN103068818B记载的方法制备得到盐酸盐粗品,经液相检测后发现,产品主峰出现在15分钟左右,在3分钟左右至5分钟之间存在一些大于0.1%的杂质很难除去,使用二氯甲烷等极性小的溶剂很难精制除去这些杂质,原因可能是这些杂质极性较大。因此考虑使用极性较大的溶剂来进行精制。

[0021] 综合以上考虑使用乙醇和乙腈的混合溶剂,期望能有效降低或除去这些杂质,以提高产品的纯度。

[0022] 申请人进行了一系列试验尝试(结果见表1):

[0023] (1) 将粗品分别于乙醇、乙腈、乙酸乙酯等溶剂室温下搅拌,产品中的杂质几乎无

明显的降低。

[0024] (2) 将粗品于上述单一溶剂中分别加热搅拌,即使温度升至很高都不能使其溶解,不能实现理想的重结晶,但是从最后的精制效果可以得出以下结论:使用甲醇或乙醇溶剂精制能降低或除去3~5分钟之间的杂质,但是对于前面极性更大的杂质几乎无效果,由于甲醇属于第二类溶剂,申请人选择使用乙醇;使用乙腈溶剂精制能降低或除去3分钟及3分钟之前的杂质,但是对于后面的杂质无除杂效果,因为实验中乙腈用量比例较小容易控制,通过气相检测乙腈残留量在乙腈残留限度以下;使用乙酸乙酯,虽然乙酸乙酯与乙醇极性相差不大,但两者对本申请中杂质的纯化作用是完全不同的,乙酸乙酯对杂质几乎没有精制效果,由此可知,溶剂极性并不是精制除去杂质的唯一因素,杂质所处的体系环境带来了许多不确定因素,大大增加了精制溶剂选择的难度。

[0025] (3) 使用方法(2)中的单一溶剂均不能实现加热溶解,申请人考虑使用混合溶剂进行尝试,比如乙酸乙酯/乙腈、乙醇/乙酸乙酯/乙腈、乙醇/乙腈这三种情况。通过试验尝试发现:使用乙酸乙酯/乙腈混合溶剂室温搅拌及加热均不能使粗品溶解;使用乙醇/乙酸乙酯/乙腈混合溶剂加热能使产品溶解,冷却析晶所得到的产品杂质有所降低,但是还有单杂大于0.1%而且收率较低;使用乙醇/乙腈混合溶剂加热后能使产品很好的溶解,降温冷却析出的产品能有效的除去其中所含有的杂质,HPLC检测纯度99.85%以上,单杂均小于0.1%,光学纯度99.9%ee,而且收率高,精制效果很理想。

[0026] 表1. 溶剂筛选过程

[0027]

精制溶剂	加热溶解情况	精制品纯度	精制品收率	精制效果
乙醇	微溶	97.4%	86.0%	能降低3~5分钟处杂质
乙腈	微溶	96.8%	87.3%	能降低3分钟之前杂质
乙酸乙酯	微溶	95.6%	89.5%	几乎无变化
乙酸乙酯/乙腈	微溶	97.6%	82.4%	能降低3分钟之前杂质
乙醇/乙酸乙酯/乙腈	全溶	99.7%	75.6%	有提高,还有单杂大于0.1%
乙醇/乙腈	全溶	99.9%	96.2%	单杂均小于0.1%

[0028] 当然,方法(3)中乙醇/乙腈混合溶剂进行精制的具体方法并非一蹴而就的,乙醇和乙腈不同的混合比例加热溶解情况并不相同,精制效果也不相同,乙醇/乙腈的体积比筛选过程见表2和表3。另外,经过筛选发现在溶剂回流时固体完全溶解,精制效果最好。

[0029] 表2. 乙醇和乙腈体积比以及溶解温度筛选过程

[0030]

乙醇/乙腈体积比	加热溶解情况	精制品纯度	精制品收率	精制效果
1:1	部分溶解	98.6%	96.1%	有4个单杂大于0.1%
2:1	部分溶解	98.9%	95.9%	有3个单杂大于0.1%
3:1	大部分溶解	99.2%	95.6%	有2个单杂大于0.1%
4:1	溶解	99.6%	95.8%	有1个单杂大于0.1%
5:1	溶解	99.8%	96.2%	单杂均小于0.1%
6:1	溶解	99.7%	95.3%	有1个单杂大于0.1%

[0031] 由表2中可以看出,在乙醇/乙腈体积比为5:1时除杂效果最好,得到的精制品单杂均小于0.1%,而且收率也不错。

[0032] 表3. 搅拌时间对收率的影响

[0033]

搅拌时间	0.5小时	1小时	2小时	3小时	4小时
收率	90.4%	93.6%	95.5%	96.2%	95.0%

[0034] 由表3中可以看出, 搅拌析晶2~3小时收率较好, 延长析晶时间反而使收率开始降低, 主要原因是析晶时间过短容易导致析晶不充分, 析晶时间过长造成有部分析出的晶体溶解导致收率降低。

[0035] 本发明的有益效果:

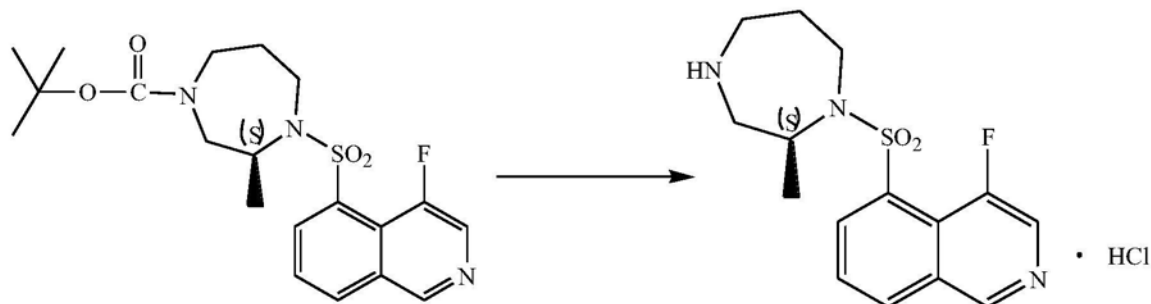
[0036] 本发明通过在乙醇/乙腈混合溶剂中加热溶解粗品, 之后降温冷却析晶, 从而有效除去产品中的杂质, 从而提高产品的液相纯度和有效成分含量。在此方法基础上进一步优化乙醇与乙腈二者的体积比以及搅拌析晶时间, 从而显著提高产品的液相纯度和有效成分含量, 使精制品纯度达到99.85%以上, 单杂均小于0.1%。本发明也便于产品的规模化生产, 操作方便, 成本较低。

具体实施方式

[0037] 下面结合实施例对本发明进行进一步的阐述, 应该说明的是, 下述说明仅是为了解释本发明, 并不对其内容进行限定。

[0038] 本发明涉及的合成方法如下:

[0039]



[0040] 本发明涉及的 (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯是参照中国专利CN103068818B实施例1中的方法制备得到。

[0041] 实施例1:

[0042] 在氩气保护下, 向517g 4N氯化氢/乙酸乙酯中在冰水冷却下滴加在89.0g乙酸乙酯中溶解的49.5g (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯, 在冰水冷却下搅拌2小时, 过滤, 35℃减压干燥至恒重得到 (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐42.0g;

[0043] 将42.0g (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入210mL乙醇与42mL乙腈中, 加热至回流搅拌溶解, 搅拌冷却至室温后, 搅拌析晶2小时, 过滤, 35℃减压干燥至恒重得到 (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品40.3g, 收率: 96%, 纯度: 99.93%, 单杂均小于0.1%, >99.9% ee (HPLC)。

[0044] 实施例2:

[0045] 在氩气保护下,向672g 4N氯化氢/乙酸乙酯中在冰水冷却下滴加在115.7g乙酸乙酯中溶解的64.4g (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,在冰水冷却下搅拌2小时,过滤,40℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐54.6g;

[0046] 将54.6g (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入284mL乙醇与60mL乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,40℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品51.87g,收率:95%,纯度:99.86%,单杂均小于0.1%,>99.9% ee (HPLC)。

[0047] 实施例3:

[0048] 在氩气保护下,向6.76kg 4N氯化氢/乙酸乙酯中在冰水冷却下滴加在1.16kg乙酸乙酯中溶解的0.65kg (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,在冰水冷却下搅拌2小时,过滤,38℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐0.56kg;

[0049] 将0.56kg (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入2.8L乙醇与0.62L乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,38℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品0.54kg,收率:95.8%,纯度:99.90%,单杂均小于0.1%,>99.9% ee (HPLC)。

[0050] 实施例4:

[0051] 在氩气保护下,向33.8kg 4N氯化氢/乙酸乙酯中在冰水冷却下滴加在5.8kg乙酸乙酯中溶解的3.25kg (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,在冰水冷却下搅拌2小时,过滤,35℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐2.81kg;

[0052] 将2.81kg (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入14.1L乙醇与3.1L乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,38℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品2.70kg,收率:96.1%,纯度:99.91%,单杂均小于0.1%,>99.9% ee (HPLC)。

[0053] 实施例5:

[0054] 在氩气保护下,向517g 4N氯化氢/乙酸乙酯中在冰水冷却下滴加在89.0g乙酸乙酯中溶解的49.5g (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,在冰水冷却下搅拌2小时,过滤,37℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐42.6g;

[0055] 将42.6g (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入222mL乙醇与43mL乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶2小时,过滤,37℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品40.73g,收率:95.6%,纯度:99.89%,单杂均小于0.1%,>99.9% ee (HPLC)。

[0056] 实施例6:

[0057] 在氩气保护下,向672g 4N氯化氢/乙酸乙酯中在冰水冷却下滴加在115.7g乙酸乙酯中溶解的64.4g (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,在冰水冷却下搅拌2小时,过滤,35℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐55.2g;

[0058] 将55.2g (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入278mL乙醇与61mL乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,37℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品53.1g,收率:96.2%,纯度:99.90%,单杂均小于0.1%,>99.9% ee (HPLC)。

[0059] 实施例7:

[0060] 在氩气保护下,向13.5kg 4N氯化氢/乙酸乙酯中在冰水冷却下滴加在2.31kg乙酸乙酯中溶解的1.29kg (s)-叔丁基4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯,在冰水冷却下搅拌2小时,过滤,38℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐1.1kg;

[0061] 将1.1kg (s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入5.5L乙醇与1.1L乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,40℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品1.05kg,收率:95.6%,纯度:99.89%,单杂均小于0.1%,>99.9% ee (HPLC)。

[0062] 对比例1:

[0063] 冰水冷却下,将50g按照实施例2方法制得的(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入50g 3.6w.t.%氢氧化钠溶液中,搅拌溶解。用40kg甲苯提取2次。用50g 20w.t.%氯化钠水溶液清洗合并的有机层,蒸馏除去溶剂得到黄色无定形物。将得到的碱基((s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷)加入500g 4N氯化氢/乙酸乙酯搅拌,有固体析出,搅拌析晶3小时,过滤,37℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品44.2g,收率:88.3%,纯度:99.8%,单杂均小于0.1%。

[0064] 通过对比例1可以看出,将制得的盐酸盐粗品先做成碱基进行精制,然后再酸化虽然纯度提高,但是过程繁琐,并且经历了两步反应,降低了收率。

[0065] 对比例2:

[0066] 将50g按照实施例2方法制得的(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入150mL乙酸乙酯与100mL乙腈中,加热至回流搅拌固体不能完全溶解,继续加热至100℃还是不能全部溶解。搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,40℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品41.2g,收率:82.4%,纯度:97.66%,有三个单杂大于0.1%。

[0067] 对比例2使用了与乙醇极性相近的乙酸乙酯替代乙醇,使其与乙腈组成混合溶剂,通过实验发现,加热至很高温仍不能使固体完全溶解,导致析出的产品纯度不高,杂质含量也无明显降低,收率也较低。

[0068] 对比例3:

[0069] 将50g按照实施例2方法制得的(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入250mL乙酸乙酯与50mL乙腈中,加热至回流搅拌固体不能完全溶解,继续加热还是不能全部溶解。搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,38℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品40.2g,收率:80.4%,纯度:97.82%,有三个单杂大于0.1%。

[0070] 对比例3中粗品与乙酸乙酯及乙腈溶剂质量体积比为1g:5mL:1mL,通过实验发现,仍不能使固体完全溶解,析出的产品纯度依旧不高,仍有三个较大的杂质,收率也较低。

[0071] 对比例4:

[0072] 将50g按照实施例2方法制得的(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入150mL乙醇、50mL乙酸乙酯与50mL乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,40℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品37.8g,收率:75.6%,纯度:99.72%,单杂大于0.1%。

[0073] 对比例4使用乙醇/乙酸乙酯/乙腈混合溶剂加热能使粗品溶解,冷却析晶所得到的产品里还有单杂大于0.1%,而且收率明显较低。

[0074] 对比例5:

[0075] 将50g按照实施例2方法制得的(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐粗品加入150mL乙醇、100mL乙酸乙酯与50mL乙腈中,加热至回流搅拌溶解,搅拌冷却至室温后,搅拌析晶3小时,过滤,38℃减压干燥至恒重得到(s)-4-[(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基]-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐精制品38.1g,收率:76.2%,纯度:99.78%,单杂大于0.1%。

[0076] 对比例5使用乙醇/乙酸乙酯/乙腈混合溶剂加热能使粗品溶解,但是冷却析晶所得到的产品里还有大于0.1%的杂质,收率依旧较低。

[0077] 采用本发明的方法精制得到的盐酸盐精制品纯度及收率都很高,而且适合放大生产。

[0078] 上述虽然对本发明的具体实施方式进行了描述,但并非对本发明保护范围的限制,在本发明的技术方案的基础上,本领域技术人员不需要付出创造性劳动即可做出的各种修改或变形仍在本发明的保护范围以内。