



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102391259 B

(45) 授权公告日 2013.04.03

(21) 申请号 201110279681.6

(22) 申请日 2011.09.20

(73) 专利权人 海南美兰史克制药有限公司

地址 570216 海南省海口市南海大道 168 号
海口保税区 6 号路

(72) 发明人 杨明贵

(74) 专利代理机构 北京远大卓悦知识产权代理
事务所(普通合伙) 11369

代理人 刘冬梅

(51) Int. Cl.

C07D 413/12(2006.01)

审查员 冯伟

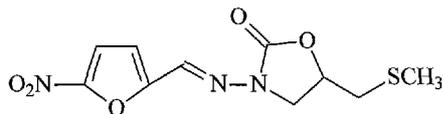
权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种硝呋太尔化合物及其制法

(57) 摘要

本发明涉及具有以下结构式的高纯度硝呋太尔化合物,还涉及一种包括如下处理步骤的硝呋太尔化合物的制法:步骤 1,将硝呋太尔与乙酸加热回流,加入活性炭搅拌,吸附,然后过滤,收集滤液,减压浓缩,获得浓缩液;步骤 2,用制备型色谱柱对硝呋太尔进行分离纯化,使用甲醇和水以体积比 50 : 50 的混合溶液洗脱,收集洗脱液中硝呋太尔部位,减压浓缩,获得浓缩液;步骤 3,向上述浓缩液中加入乙酸与纯化水以体积比 5 : 3 ~ 5 形成的混合液,在梯度降温的情况下,进行结晶,获得提纯的硝呋太尔。本发明方法所得的硝呋太尔化合物的纯度高,而且重金属含量低,提高了制剂产品的质量,减少了毒副作用。



1. 一种硝呋太尔化合物的制法,其特征在于包括以下步骤:

步骤 1,将硝呋太尔与乙酸加热回流,加入活性炭搅拌,吸附,然后过滤,收集滤液,减压浓缩,获得浓缩液;

步骤 2,用制备型色谱柱对硝呋太尔进行分离纯化,使用甲醇和水以体积比 50:50 的混合溶液洗脱,收集洗脱液中硝呋太尔部位,减压浓缩,获得浓缩液;

步骤 3,向上述浓缩液中加入乙酸与纯化水以体积比 5:3 ~ 5 形成的混合液,在梯度降温的情况下,进行结晶,获得提纯的硝呋太尔化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 1 中,将硝呋太尔溶解与乙酸加热回流,加入活性炭,在 35-45℃ 下保温搅拌。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 1 中,在 60-80℃ 下减压浓缩,收集浓缩液。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 1 中,所加入的乙酸的量为硝呋太尔重量的 5-10 倍,所述的加入的活性炭的量为溶液总体积的 0.1-0.5%,以 g/ml 计。

5. 根据权利要求 1 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 2 中,作为色谱柱,使用中性氧化铝作为固定相的色谱柱。

6. 根据权利要求 5 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 2 中,作为色谱柱,所述中性氧化铝优选为供应商 Aladdin 提供的粒径为 18-63 μm 、孔径为 6nm、pH 为 7.5 的细孔中性氧化铝。

7. 根据权利要求 1 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 2 中,色谱柱参数:流速 1.0ml/min,柱温 30℃。

8. 根据权利要求 1 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 2 中,洗脱液在 75-100℃ 的温度下减压浓缩。

9. 根据权利要求 8 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 2 中,洗脱液在 75-85℃ 的温度下减压浓缩。

10. 根据权利要求 1 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 3 中,梯度降温过程包括 3 个降温区间,在第一个降温区间中,温度从二级浓缩液的温度以 1-3℃ / 小时的速度均匀降至 55℃,在第二个降温区间中,温度从 55℃ 以 3-5℃ / 小时的速度均匀降至 20℃,在第三个降温区间中,温度从 20℃ 以 5-6℃ / 小时的速度均匀降至 0-4℃。

11. 根据权利要求 1 所述的硝呋太尔化合物的制法,其特征在于,在步骤 3 中,在第一个降温区间中,降温速度为 1.5-2.5℃ / 小时;在第二个降温区间中,降温速度为 4℃ / 小时;在第三个降温区间中,降温速度为 5℃ / 小时。

一种硝呋太尔化合物及其制法

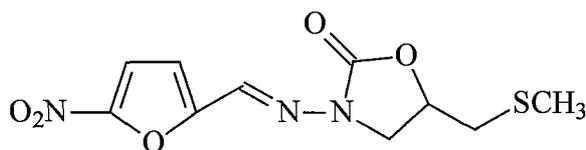
技术领域

[0001] 本发明涉及一种高纯度的硝呋太尔化合物及其制法,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 硝呋太尔 (Nifuratel), 化学名称 :5-[(甲硫基) 甲基]-3-[(5-硝基呋喃亚甲基) 氨基]-2-噁唑烷酮, 分子式 $C_{10}H_{11}N_3O_5S$, 分子量 285.28, 结构式如下 :

[0003]



[0004] 硝呋太尔是硝基呋喃衍生物,是一种广谱抗菌素,尤其对妇科感染的常见病原体如革兰氏阳性和阴性细菌、滴虫、霉菌、衣原体和支原体都有强的杀灭作用。临床上用于治疗由细菌、滴虫,霉菌和念珠菌引起的外阴、阴道感染和白带增多及泌尿系统感染、消化道阿米巴病及贾第虫病。

[0005] 1963年,R,Davies报道硝呋太尔的合成路线由甲硫醇与氯代环氧丙烷反应生成甲基硫基-3-氯丙醇-2,再与胍发生取代反应制得3-甲硫基-2-羟基丙基胍,3-甲硫基-2-羟基丙基胍与碳酸二乙酯(或碳酸二甲酯)环合后,再与5-硝基糠醛二乙酯缩合制得硝呋太尔。

[0006] 2005年李志万在R,Davies合成路线的基础上进行改进,以硫酸二甲酯和硫脲为原料,经取代和加碱水解两步反应生成甲硫醇,甲硫醇先与乙醇钠反应生成甲硫醇钠,在使其与氯代环氧丙烷制得甲硫基环氧丙烷,再与胍发生开环反应生成3-甲硫基-2-羟基丙基胍,3-甲硫基-2-羟基丙基胍与碳酸二乙酯(或碳酸二甲酯)环合后,再与5-硝基糠醛二乙酯缩合制得硝呋太尔。

[0007] 这些方法能够有效制备硝呋太尔,但目标产物的纯度不高,颜色差,含量低,影响了其制剂的质量效果。所提供的产物处理或纯化方法是有机化学合成中的常规方法,纯度提高有限。为此,很多公司和研发单位开发了针对硝呋太尔的提纯和精制方法。

[0008] 中国专利CN101676284A公开了一种高纯度硝呋太尔的制备方法,具体步骤以3-氨基-5-[(甲硫基)甲基]-2-噁唑烷酮和5-硝基糠醛二乙酯为起始原料,经过酸水解、对接,共两步反应合成硝呋太尔,通过后处理,重结晶得到精制品;其精制步骤为:将硝呋太尔粗品溶于纯化溶剂,加热回流,自然冷却析晶,抽滤得到硝呋太尔纯品。该方法虽然能够提高硝呋太尔的纯度,但是仅用结晶这种方法纯化率并不高,制备过程中引入的一些杂质难以去除。

发明内容

[0009] 为了克服现有技术的缺陷,特别是克服现有技术制备的硝呋太尔纯度低的缺陷,本发明提供了一种高纯度的硝呋太尔化合物的制法。

[0010] 本发明提供的精制方法所针对的硝呋太尔是目前已知的合成方法所制得的硝呋太尔粗品或者市售的硝呋太尔原料药,以下统称为本发明采用的原料硝呋太尔。

[0011] 本发明人经过锐意研究发现,通过包括如下处理步骤的精制方法,能够大幅度提高原料硝呋太尔的纯度:

[0012] 步骤 1,将硝呋太尔与乙酸加热回流,加入活性炭搅拌,吸附,然后过滤,收集滤液,减压浓缩,获得浓缩液;

[0013] 步骤 2,用制备型色谱柱对硝呋太尔进行分离纯化,使用甲醇和水以体积比 50 : 50 的混合溶液洗脱,收集洗脱液中硝呋太尔部位,减压浓缩,获得浓缩液;

[0014] 步骤 3,向上述浓缩液中加入乙酸与纯化水以体积比 5 : 3 ~ 5 形成的混合液,在梯度降温的情况下,进行结晶,获得提纯的硝呋太尔。

[0015] 通过上述方法对原料硝呋太尔进行纯化,可以获得高纯度的硝呋太尔,能有效除去影响临床应用的多种杂质,适于应用。

具体实施方式

[0016] 以下结合具体实施方式对本发明进行详细说明,本发明的特点和优点将随着这些说明变得更为清楚、明确。

[0017] 步骤 1,将硝呋太尔与乙酸加热回流,加入活性炭搅拌,吸附,然后过滤,收集滤液,减压浓缩,获得浓缩液

[0018] 一般情况下,原料硝呋太尔中含有制备过程中引入的溶剂、各种原料和中间产物,由于引湿性而带入的水分,细菌内毒素,以及各种有机物和色素等。这些物质以杂质形式存在,影响硝呋太尔的纯度。当含有硝呋太尔的乙酸溶液用活性炭吸附时,活性炭能够吸附上述残存的部分杂质性物质。此外,对于不溶于乙酸的杂质,过滤时,与活性炭一起被过滤除掉。

[0019] 进一步地,作为优选,所述的加入的乙酸(冰醋酸)的量为硝呋太尔重量的 5-10 倍。

[0020] 进一步地,作为优选,所述的加入的活性炭的量为溶液总体积的 0.1-0.5% (g/ml)。

[0021] 进一步地,作为优选,加入活性炭后,在 35-45℃ 下保温搅拌。

[0022] 进一步地,作为优选,所述的滤液在 60-80℃ 下减压浓缩。

[0023] 在根据本发明方法的优选实施方案中,在步骤 1 中,将硝呋太尔溶解与乙酸(冰醋酸)加热回流,加入活性炭,在 35-45℃ 下保温搅拌,过滤,收集滤液,在 60-80℃ 下减压浓缩,收集浓缩液。

[0024] 步骤 2,用制备型色谱柱对硝呋太尔进行分离纯化,使用甲醇和水以体积比 50 : 50 的混合溶液洗脱,收集洗脱液中硝呋太尔部位,减压浓缩,获得浓缩液

[0025] 一般而言,分离纯化过程中,色谱柱填料可以为硅胶、氧化铝或大孔树脂等,所用硅胶的粒径可为 45-250 μm 、孔径为 80-100Å 的细孔硅胶;所用氧化铝可为中性氧化铝,所用中性氧化铝可以为 100 ~ 200 目或 200 ~ 300 目;所用的大孔树脂型号可为 Amberlite XAD-6、Amberlite XAD-7、Amberlite XAD-8、Diaion HP2MG、GDX-501、HPD400、HPD450、HPD750、Hz841、Amberlite XAD-9、Amberlite XAD-10、GDX-401、GDX-601、NKA-II、NKA-9、

HPD500/600, 本发明人意外发现应用大孔树脂对产品的纯度并没有明显改善, 硅胶也不理想, 而专用的中性氧化铝不仅可以充分吸附上柱物中的成分杂质及其它色素, 还对本品纯化有着独到的意外效果, 而且操作较简易。

[0026] 进一步地, 作为优选, 所述固定相优选为粒径 18-200 μm , 孔径约 6nm 的细孔中性氧化铝。

[0027] 进一步地, 作为优选, 中性氧化铝可以为供应商 Aladdin 提供的优选粒径为 18-63 μm 、孔径为 6nm 的细孔中性氧化铝, 其 pH 为 7.5, 更优选粒径为 18-32 μm 、孔径为 6nm 的细孔中性氧化铝, 其 pH 为 7.5。

[0028] 进一步地, 作为优选, 上柱的原料硝呋太尔的质量与色谱柱填料的质量之比为 1 : 10-100, 优选质量比为 1 : 20-80。

[0029] 在根据本发明的方法中, 流动相的用量只要满足将硝呋太尔基本上完全洗脱即可, 洗脱后的流分分段收集, 不同段的流分中药物的含量不同, 为了获得高纯度的药物 (例如纯度大于 99.8%), 需将药物含量大于 90% 的流分合并。

[0030] 在根据本发明的方法中, 通过本发明方法得到的纯化的硝呋太尔的纯度与原料硝呋太尔中的杂质含量和色谱柱的操作环境有一定关系。在流动相中有机溶剂的选择和用量必须是可控的, 使得不会过早地把杂质洗脱出来。

[0031] 在根据本发明的优选实施方案中, 本发明所用色谱柱的直径为约 0.1cm 至约 200cm, 优选为至少 4cm。色谱柱的长度优选为约 10 厘米至约 100 厘米范围, 最优选为 30 厘米。

[0032] 进一步地, 作为优选, 其中色谱柱使用的流动相为甲醇和水以体积比 50 : 50 形成的混合液。

[0033] 进一步地, 作为优选, 其中柱层析的压力为 0.05-0.3MPa。

[0034] 进一步地, 作为优选, 其中柱层析的流速为 1.0ml/min。

[0035] 进一步地, 作为优选, 其中柱温保持在 30 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0036] 进一步地, 作为优选, 其中检测波长为 260nm。

[0037] 进一步地, 作为优选, 其中洗脱液在 75-100 $^{\circ}\text{C}$, 优选 75-85 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下减压浓缩。

[0038] 在根据本发明方法的优选实施方案中, 在步骤 2 中, 用中性氧化铝色谱柱对硝呋太尔进行分离纯化, 其中所述中性氧化铝为供应商 Aladdin 提供的粒径为 18-63 μm 、孔径为 6nm、pH 为 7.5 的细孔中性氧化铝, 使用甲醇和水以体积比 50 : 50 的混合液洗脱, 其中色谱柱参数: 压力 0.05-0.3MPa, 优选 0.07-0.2MPa, 流速 1.0ml/min, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$, 收集洗脱液中硝呋太尔部位, 在 75-100 $^{\circ}\text{C}$ 下减压浓缩, 获得二级浓缩液。

[0039] 步骤 3, 向上述浓缩液中加入乙酸与纯化水以体积比 5 : 3 ~ 5 形成的混合液, 在梯度降温的情况下, 进行结晶, 获得提纯的硝呋太尔

[0040] 本发明人经过研究发现, 对于上述浓缩液, 当使用乙酸与纯化水以体积比 5 : 3 ~ 5 形成的混合液时, 能良好地进行重结晶。与单纯使用乙酸或水相比, 使用乙酸与纯化水以体积比 5 : 3 ~ 5 形成的混合液能更好地进行重结晶, 一方面, 所得晶体纯度高, 几乎不包含其它杂质, 另一方面, 重结晶的温度和结晶溶剂浓度易于控制。

[0041] 令人惊讶地, 经过本发明上述步骤 1 和 2 处理之后, 用乙酸与纯化水以体积比 5 : 3 ~ 5 形成的混合液对硝呋太尔进行结晶时, 获得纯度极高的晶体。为此的原因可能在

于通过本发明方法的步骤 1 和 2 已经去除了对结晶有不利影响的杂质性物质。

[0042] 本发明人经过研究发现,在梯度降温的情况下,能良好地进行重结晶。

[0043] 在根据本发明的优选实施方案中,梯度降温过程包括 3 个降温区间。在第一个降温区间中,温度从步骤 2 获得的浓缩液的温度以 1-3℃ / 小时的速度均匀降至 55℃,在第二个降温区间中,温度从 55℃以 3-5℃ / 小时的速度均匀降至 20℃,在第三个降温区间中,温度从 20℃以 5-6℃ / 小时的速度均匀降至 0-4℃。

[0044] 进一步优选地,在第一个降温区间中,降温速度为 1.5-2.5℃ / 小时,优选约 2℃ / 小时。

[0045] 进一步优选地,在第二个降温区间中,降温速度为约 4℃ / 小时。

[0046] 进一步优选地,在第三个降温区间中,降温速度为约 5℃ / 小时。

[0047] 本发明人推测,梯度降温能良好进行重结晶的原因可能如下:在高温区间,通过控制温度缓慢降低,从而避免晶体不均与地洗出,而是形成大小均一、分布均匀的晶体生长点;在中温和低温区间,通过控制温度降低速度适当提高,有助于已形成的晶体快速生长。以上仅是对本发明原理的可能性解释,本发明并不限于上述机理。

[0048] 本发明制得的硝呋太尔提高了制剂的产品质量,减少了毒副作用。而且与现有技术相比,本方法工艺简便易行,反应条件温和,成本低,收率高,产品纯度高,适合于工业化生产。

[0049] 鉴于硝呋太尔的粉末流动性、特性溶出速率、固体稳定性以及制备可操作性对其活性的发挥以及所配制的制剂的影响巨大,而纯度得到大幅提高的硝呋太尔在溶出速率、可配制性以及稳定性方面也相应明显改善。

[0050] 因此,根据本发明方法精制的硝呋太尔完全适合用于配制成用于预防与治疗由细菌、滴虫,霉菌和念珠菌引起的外阴、阴道感染和白带增多及泌尿系统感染、消化道阿米巴病及贾第虫病等的药物组合物。所述药物组合物可以是胶囊剂、软胶囊和软膏剂。

[0051] 本发明从根本上改变了国内外硝呋太尔原料纯度较低的现状,解决了粗制硝呋太尔和硝呋太尔原料药面临的难题,改善了由于不溶性微粒或聚合物杂质成分较多引发的一系列临床不良反应,提高了制剂产品质量,减少了毒副作用。本发明方法还具有简便、易于控制和工业化生产的特点。

[0052] 实施例

[0053] 以下通过实施例进一步说明本发明,但这些实施例仅是范例性的,不应理解为对本发明的限制。

[0054] 实施例 1

[0055] 在 150 三口瓶中,加入取按照中国专利 CN101676284A 制得的硝呋太尔粗品 10g(含量 85.52%)与 50ml 冰醋酸,加热回流 20 分钟,然后加入 0.5g 活性炭,35℃保温搅拌,过滤,收集滤液,80℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0056] 用制备型色谱柱对上述浓缩液进行分离纯化,其中色谱柱的流动相为平均粒径 30 μ m、孔径约 6nm 的细孔中性氧化铝(制造商:Aladdin),使用甲醇-水(50:50)的混溶液进行洗脱,柱层析的压力为 0.05MPa,流速为 1.0ml/min,柱温保持在 30℃,收集洗脱液中硝呋太尔部位,75℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0057] 在 75℃下,向浓缩液中趁热加入乙酸与纯化水以 5:3 的体积比形成的混合液

50ml,先以 2℃ / 小时的速度降温至 55℃,然后以 4℃ / 小时的速度降温至 20℃,再以 5℃ / 小时的速度降温至 5℃,在此过程中有晶体慢慢析出,放置 5 小时后,过滤,水洗,50℃烘干,得 8.4g 硝呋太尔精制品,HPLC 检测纯度为 99.83%。

[0058] 比较实施例 1

[0059] 其他步骤和操作如实施例 1,除了以下两点不同:代替细孔中性氧化铝而采用型号为 Amberlite XAD-6 的大孔树脂进行柱层析;然后将洗脱后的浓缩液从 75℃开始,自然降温至室温,放置 5 小时。在此过程中有晶体析出,但包杂溶剂,而且不能结晶完全。过滤,水洗,50℃烘干,获得硝呋太尔 7.2g,HPLC 测得纯度为 92.5%。

[0060] 实施例 2

[0061] 在 150 三口瓶中,加入硝呋太尔原料药(重庆西南制药二厂,批号 H20103204)10g(含量 90.6%)与 100ml 冰醋酸,加热回流 20 分钟,然后加入 0.5g 活性炭,45℃保温搅拌,过滤,收集滤液,60℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0062] 用制备型色谱柱对上述浓缩液进行分离纯化,其中色谱柱的流动相为平均粒径 30 μm、孔径约 6nm 的细孔中性氧化铝(制造商:Aladdin),使用甲醇-水(50:50)的混溶液进行洗脱,柱层析的压力为 0.2MPa,流速为 1.0ml/min,柱温保持在 30℃,收集洗脱液中硝呋太尔部位,100℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0063] 在 100℃下,向浓缩液中趁热加入乙酸与纯化水以 5:4 的体积比形成的混合液 50ml,先以 3℃ / 小时的速度降温至 55℃,然后以 4℃ / 小时的速度降温至 20℃,再以 5℃ / 小时的速度降温至 5℃,在此过程中有晶体慢慢析出,放置 3 小时后,过滤,水洗,80℃烘干,得 8.9g 硝呋太尔精制品,HPLC 检测纯度为 99.41%,收率 97.7%。

[0064] 实施例 3

[0065] 在 150 三口瓶中,加入(北京联合伟华药业有限公司,批号 H20080049)10g(含量 93.5%)与 100ml 冰醋酸,加热回流 20 分钟,然后加入 0.4g 活性炭,40℃保温搅拌,过滤,收集滤液,70℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0066] 用制备型色谱柱对上述浓缩液进行分离纯化,其中色谱柱的流动相为粒径 18-63 μm、孔径约 6nm 的细孔中性氧化铝(制造商:Aladdin),使用甲醇-水(50:50)的混溶液进行洗脱,柱层析的压力为 0.08MPa,流速为 1.0ml/min,柱温保持在 30℃,收集洗脱液中硝呋太尔部位,80℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0067] 在 80℃下,向浓缩液中趁热加入乙酸与纯化水以 5:5 的体积比形成的混合液 50ml,先以 1.5℃ / 小时的速度降温至 55℃,然后以 4℃ / 小时的速度降温至 20℃,再以 6℃ / 小时的速度降温至 4℃,在此过程中有晶体慢慢析出,放置 3 小时后,过滤,水洗,60℃烘干,得 9.2g 硝呋太尔精制品,HPLC 检测纯度为 99.54%,收率 97.8%。

[0068] 实施例 4

[0069] 在 150 三口瓶中,加入 10g 过期的硝呋太尔原料药(含量 78.6%)与 100ml 冰醋酸,加热回流 20 分钟,然后加入 0.5g 活性炭,45℃保温搅拌,过滤,收集滤液,60℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0070] 用制备型色谱柱对上述浓缩液进行分离纯化,其中色谱柱的流动相为粒径 18-63 μm、孔径约 6nm 的细孔中性氧化铝(制造商:Aladdin),使用甲醇-水(50:50)的混溶液进行洗脱,柱层析的压力为 0.15MPa,流速为 1.0ml/min,柱温保持在 30℃,收集洗脱

液中硝夫太尔部位,80℃减压浓缩,收集浓缩液。

[0071] 在80℃下,向浓缩液中趁热加入乙酸与纯化水以5:3的体积比形成的混合液50ml,先以2.5℃/小时的速度降温至55℃,然后以4℃/小时的速度降温至20℃,再以5℃/小时的速度降温至4℃,在此过程中有晶体慢慢析出,放置3小时后,过滤,水洗,80℃烘干,得7.6g硝夫太尔精制品,HPLC检测纯度为94.64%,收率91.5%。

[0072] 以上通过具体实施方式和实例对本发进行作了详细描述。需说明的是,以上的具体实施方式和实施例仅仅为了举例说明本发明而已。在不偏离本发明的精神和实质的前提下,本领域技术人员可以设计出本发明的多种替换方案和改进方案,其均应被理解为在本发明的保护范围之内。