



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105612148 B

(45)授权公告日 2018.09.14

(21)申请号 201480055983.7

(22)申请日 2014.08.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105612148 A

(43)申请公布日 2016.05.25

(30)优先权数据

2013903099 2013.08.15 AU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2014/000807 2014.08.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/021500 EN 2015.02.19

(73)专利权人 益友制药私人有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士

(72)发明人 马尔文·欧帝克

(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理有限公司 11467

代理人 王金双

(51)Int.Cl.

C07D 279/18(2006.01)

C07D 279/20(2006.01)

(56)对比文件

W0 2012107706 A1, 2012.08.16, 说明书第5页第20-21行.

审查员 徐建国

权利要求书1页 说明书15页

(54)发明名称

用于纯化二氨基吩噻嗪化合物的方法

(57)摘要

本发明公开了一种用于纯化二氨基吩噻嗪化合物,特别是纯化亚甲蓝的方法。该方法通过还原后合成或市售二氨基吩噻嗪化合物以形成其还原复合物实现了简单而有效的纯化。然后以比原始化合物更直接的方式将其纯化,例如在允许其氧化回二氨基吩噻嗪化合物之前重结晶。

1. 用于纯化亚甲蓝的方法,包括以下步骤:
 - (i) 使亚甲蓝与抗坏血酸接触以形成稳定质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物;
 - (ii) 纯化稳定质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物;和
 - (iii) 使纯化的稳定质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物与氧化剂接触以形成亚甲蓝,从而纯化亚甲蓝。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗坏血酸是L-抗坏血酸。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述亚甲蓝在酸性pH下与抗坏血酸接触。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述亚甲蓝在pH低于3时与抗坏血酸接触。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述亚甲蓝在pH低于1时与抗坏血酸接触。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗坏血酸呈溶液状态,用选自单质子或双质子无机酸的酸使其呈酸性。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述酸选自包括盐酸,硫酸,硝酸,磷酸,硼酸,氢氟酸,氢溴酸和高氯酸的组中。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述无机酸是盐酸或硫酸。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述与抗坏血酸的接触在有机溶剂中发生。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述有机溶剂是C₁至C₈醇。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中稳定质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物是通过选自包括色谱法,离子交换,过滤,洗涤和重结晶组中的工艺纯化的。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述纯化是通过重结晶的。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述重结晶来自选自包括水,醇和醚的组中的溶剂。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述氧化剂是无金属氧化剂。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述氧化剂选自包括氧,臭氧,氯,氟,溴,碘,过氧化氢,硝酸和硝酸盐化合物,磷酸,过氧硫酸,过氧亚硫酸,硫酸和亚硫酸、亚氯酸盐、氯酸盐、高氯酸盐和次氯酸,高锰酸盐、一氧化二氮和醌的组中。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述氧化剂选自包括氧和醌的组中。
17. 根据权利要求1所述的方法,还包括在步骤 (i) 之前的从酸性溶液重结晶亚甲蓝的步骤。
18. 根据权利要求1所述的方法,还包括继步骤 (iii) 之后的从酸性溶液重结晶纯化的亚甲蓝的步骤。
19. 质子化稳定的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物在亚甲蓝纯化中的用途。

用于纯化二氨基吩噻嗪化合物的方法

技术领域

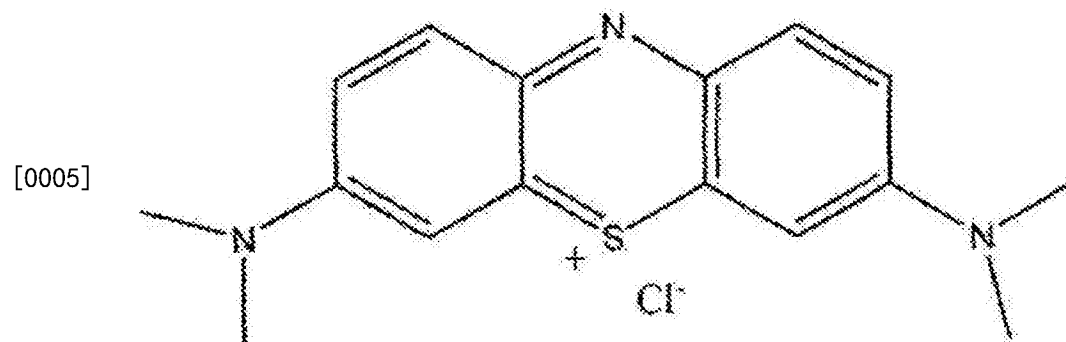
[0001] 本发明涉及二氨基吩噻嗪化合物的纯化和在纯化过程中形成的新二氨基吩噻嗪化合物。特别地,本发明涉及但不限于使用多种新的中间体复合物纯化亚甲蓝和密切相关的化合物。

背景技术

[0002] 本文中任何背景技术的引用都不解释为承认这种现有技术构成了在澳大利亚或其它地方的公知常识。

[0003] 二氨基吩噻嗪染料是公知的。特别是医疗染料或解毒剂,亚甲蓝(3,7-双(二甲氨基)吩噻嗪-5-翁氯化物),俗称“亚甲蓝”在相对较近时期内已经扩大了其在若干医疗应用中的使用,超出其历史用途。该染料的其它常见名称包括四甲基硫堇氯化物、C.I.溶剂蓝、瑞士蓝、C.I.碱性蓝8、苯胺紫和品蓝。它具有以下结构(式I),但是本领域的技术人员将会理解某些共振结构和互变异构形式的存在。

[0004] 式I



[0006] 亚甲蓝具有不同用途的悠久历史。工业应用已经包括它作为着色剂,氧化还原指示剂和染料,在光电成像中作为免疫学或微生物染色,作为环境金属螯合剂,皮革染料和防腐剂的用途。

[0007] 在临床领域,它有两个主要的既定用途:首先,作为高铁血红蛋白血症的解毒剂,并且偶尔作为氰化物和一氧化碳中毒的解毒剂,其次作为用于各种临床病症的染色体诊断(chromodiagnostic)或色素内镜(chromoendoscopic)的试剂,如检查细胞发育不良,例如巴瑞特食管和内镜息肉切除术,和作为输卵管通畅和瘘管检测的试剂。

[0008] 在1891年,保罗·埃尔利希确定了亚甲蓝作为治疗疟疾的方法,最近有人指出它的用途可以扩大到包括治疗神经病变(或神经变性疾病),病毒感染,躁郁症和跟踪淋巴结和淋巴引流。在牙科中,用途包括寻找牙齿中的小裂缝并且作为光动力染料用于治疗慢性牙周炎。将亚甲蓝加入到骨水泥以提供天然和合成骨之间的鉴别。它也用作促进剂以硬化骨水泥,有效地增加骨水泥有效应用的速度。在除人以外的物种中,它有着广泛的用途,从治疗在观赏鱼中的“烂鳍”到治疗在农场犬中的由于它们无意中摄入有毒诱饵而引起的高铁血红蛋白血症。

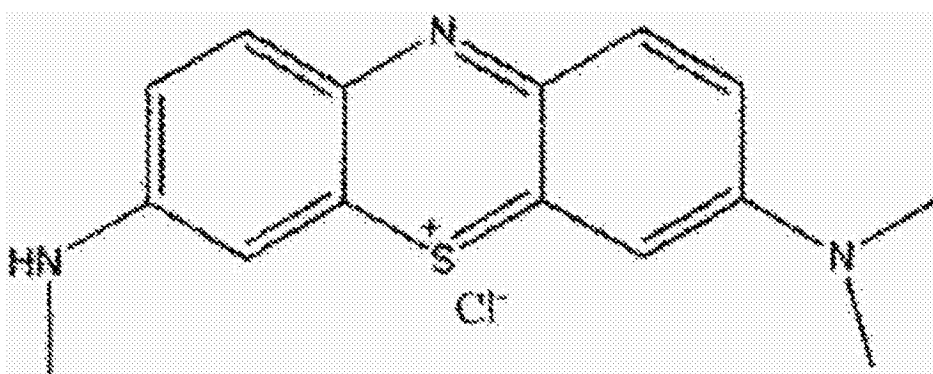
[0009] 亚甲蓝的原始合成于1877年在德国开发,(德国专利号1886到Badische Anilin-

und Soda Fabrik), 并且从那时起若干其它方法已经被描述或授予了专利。所有方法中常见的思路是使用一系列的金属催化剂, 金属催化剂包括铁, 锰, 铜, 铬 (如铬酸盐), 铝和锌的盐 (或金属本身), 留来自催化剂的金属离子污染的潜在性。此外金属污染可以来自用于合成工艺的各种类型的金属设备。

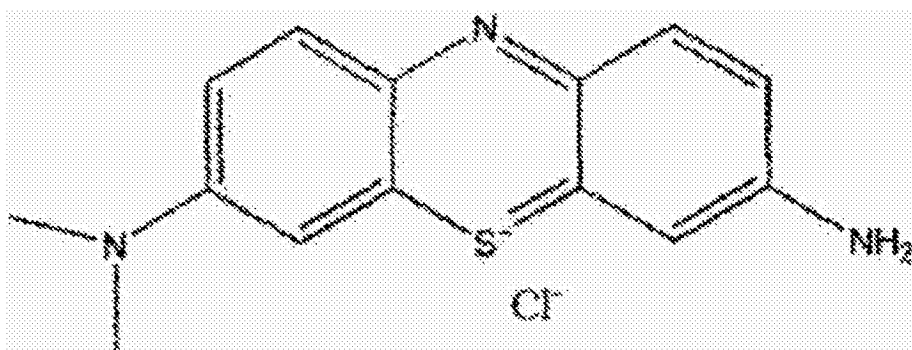
[0010] 除了金属残留物, 在生产期间亚甲蓝的化学性质使其本身适合于三个其它结构上或化学上类似的有机实体的合成或相互转换。虽然这些可能对亚甲蓝的工业用途影响不大, 并且也可以用于类似的细胞学染色的目的, 在临床使用中这些可以被认为是不期望的内含物, 并且作为杂质在美国药典 (USP) 和英国/欧洲药典 (BP/EP) 中具体引用。

[0011] 这些有机污染物统称为“天青”(Azures) 并且来自于一定程度的两个二甲胺基基团在亚甲蓝的环结构上在3和5位置上的脱甲基化。特别地它们是: 被称为天青B (式II) 的三甲基衍生物; 被称为天青A (式III) 的二甲基衍生物和被称为天青C (式IV) 的单甲基衍生物。

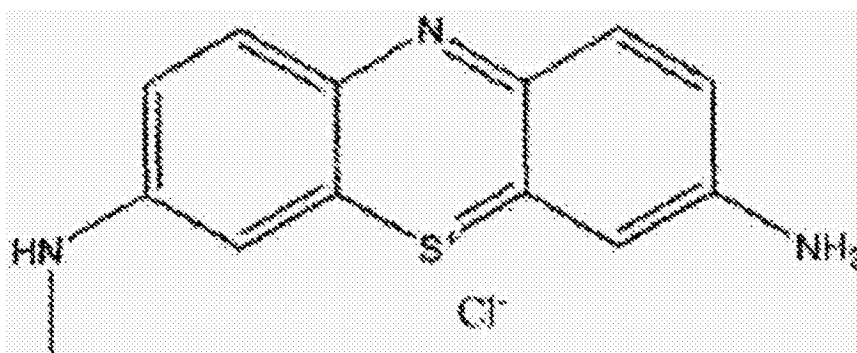
[0012] 式II



[0014] 式III



[0016] 式IV



[0018] 由于天青与亚甲蓝的结构和化学上的相似性, 这些“杂质”都难以通过标准方法从混合物分离或除去。在亚甲蓝的合成过程中减少其发生也被证明是困难的。尽管如此, 已经

做了许多尝试在合成过程中除去或降低天青的水平,包括通过许多方式再纯化,包括最终亚甲蓝产品本身的重结晶。马歇尔和路易斯(1975)描述了在9.5的高pH下通过用四氯化碳溶剂提取并且随后进行重结晶来纯化商业亚甲蓝和天青B。他们还描述了通过低温,低pH值结晶除去金属离子的。洛尔等人(1975)描述了利用柱离子色谱的纯化工艺,其在商业规模上不是切实可行的。

[0019] 最近,在2005年Storey等人(WO 2006/032879)描述了在阶梯过程中在受控的pH和温度条件下使用多个金属阳离子(包括铬酸盐(IV)和铜(II)硫酸盐和铁(II)氧化物)作为催化剂用于从头制造和纯化亚甲蓝和其衍生物的工艺。在此之后用,例如二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,氯仿,乙酸乙酯,乙醚,氯苯,石油醚,苯,甲苯,乙酸甲酯的有机溶剂清洗/溶剂萃取。在工艺的最后阶段中的关键步骤包括加入二甲基二硫代氨基甲酸酯(DT),硫化物,和氯盐如氯化钠,以及碳酸盐如碳酸钠,在此之后再次通过有机溶剂清洗并且添加EDTA(乙二胺四乙酸),然后再次通过有机溶剂清洗和重结晶,并且在如二氯甲烷或四氢呋喃的有机溶剂的存在下在低pH下清洗。

[0020] 进一步的工作由同一组(WO 2008/007074)描述了在N10位置处通过酰化衍生亚甲蓝(或一些其它的有机衍生物,包括饱和脂族衍生物)的纯化,和通过氧化原始亚甲蓝的纯化(用例如活性炭的试剂)和转化。该文献还包括酰化亚甲蓝前体和通过相同的工艺纯化亚甲蓝前体的概念。

[0021] 许多作者已经以类似的方式假定金属和有机残留物的去除可以通过后期制造的亚甲蓝的进一步衍生实现,以便提高天青和亚甲蓝之间的化学差异并且还允许容易去除金属残留物。Buc等1959年(美国专利2,909,520)描述了用于酰化的无色亚甲蓝,特别是苯甲酰无色亚甲蓝的制造工艺。

[0022] Gensler等1966年描述了N-苯甲酰无色亚甲蓝到亚甲蓝的简单氧化转化。事实上只需要用于自动转化的氧气的存在。

[0023] Feraud等(WO2008/006979)描述了一种用于亚甲蓝和其它类似的化合物的工业纯化的方法,其中天青和金属含量都据称将基于亚甲蓝的大量的有机衍生的形成通过反应以在二氨基吩噻嗪化合物的N10位置处形成N-C键来减少。

[0024] 亚甲蓝(或其相关衍生物)的这种复杂的多步衍生以N的还原为开始,然后所得胺与某些衍生物进行反应。然后他们对包括经由通过保持金属和从适当的溶剂结晶来过滤衍生的有机物质来降低金属离子水平的标准方法和/或用于复杂的有机衍生物的纯化的概念以及其它公知的方法进行了描述。他们使用溶剂清洗或重结晶以减少这种衍生天青的水平。再次,最后的工序是使用醌,硝酸,高氯酸碘,盐酸,硫酸,过氧化氢或紫外光,优选使用2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4苯醌(DDQ)再转化或氧化亚甲蓝。

[0025] 总之,当考虑到这种历史性合成方法时,亚甲蓝样本内发现的金属或有机杂质的水平并不意外,并且为了许多工业和细胞学目的,亚甲蓝样本内发现的金属或有机杂质的水平对于在使用中的商业产品来说甚至是可以接受的,其中这些潜在的残留物不影响使用。然而,随着近年来对于较低水平的用于制药目的的亚甲蓝中这些杂质的要求,以有效,简单和划算的纯化方法解决杂质的去除成为必要。

[0026] 发明目的

[0027] 本发明的目的是提供一种纯化方法和中间体,其克服或改善了上述的一个或多个

缺点或问题,或其至少提供了一种有用的替代方法或更简单的方法。

[0028] 本发明的其它优选目的通过下面的描述将变得显而易见。

发明内容

[0029] 根据本发明的第一方面,提供了一种用于二氨基吩噻嗪化合物纯化的方法,包括以下步骤:

[0030] (i) 使二氨基吩噻嗪化合物与还原剂接触以形成质子化的稳定的二氨基吩噻嗪复合物;

[0031] (ii) 纯化质子化的稳定的二氨基吩噻嗪复合物和;

[0032] (iii) 使纯化的质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物与氧化剂接触以将其转化回二氨基吩噻嗪化合物,从而纯化二氨基吩噻嗪化合物。

[0033] 二氨基吩噻嗪化合物可以选自包括亚甲蓝,天青A,天青B和天青C的组中。

[0034] 在一个实施方式中,与还原剂的接触可以形成N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物,随后将其纯化并氧化回二氨基吩噻嗪化合物。

[0035] 在第一方面的一个优选实施方式中,提供了一种用于亚甲蓝纯化的方法,包括步骤:

[0036] (i) 使亚甲蓝与还原剂接触以形成稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物;

[0037] (ii) 纯化稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物;和

[0038] (iii) 使纯化的稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物与氧化剂接触以形成亚甲蓝,从而纯化亚甲蓝。

[0039] 第一方面和其优选实施方式的还原剂是不含金属的还原剂。

[0040] 在一个实施方式中,第一方面和其优选实施方式的还原剂选自包括抗坏血酸,连二亚硫酸钠,氢,甲酸,草酸,二硫苏糖醇,钠汞齐,硼氢化钠,肼,亚磷酸盐,次磷酸盐和亚磷酸的组中。

[0041] 合适地,第一方面和其优选实施方式的还原剂是抗坏血酸,它优选是L-抗坏血酸。

[0042] 优选地,二氨基吩噻嗪化合物或亚甲蓝在酸性pH下与还原剂接触。更优选地,二氨基吩噻嗪化合物或亚甲蓝在pH低于3时与还原剂接触。甚至更优选地,二氨基吩噻嗪化合物或亚甲蓝在pH低于1时与还原剂接触。

[0043] 优选地,还原剂是在溶液中,用选自单质子或双质子无机酸的酸使其呈酸性。

[0044] 适当地,酸选自包括盐酸,硫酸,硝酸,磷酸,硼酸,氢氟酸,氢溴酸和高氯酸的组中。

[0045] 在一个实施方式中,无机酸是盐酸或硫酸。

[0046] 适当地,无机酸是盐酸。

[0047] 优选地,与第一方面和其优选实施方式的还原剂的接触在有机溶剂中发生。适当地,有机溶剂是C₁至C₈醇或C₁至C₄醇。优选地,醇是甲醇或乙醇。

[0048] 质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物(在一个实施方式中其可以是N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物)的纯化或稳定的质子化无色亚甲蓝复合物的纯化优选是通过重结晶。

[0049] 在一个实施方式中,重结晶是来自选自包括水,醇和醚的组中的溶剂。

[0050] 如果至少一个重结晶溶剂是醇,那么它可能选自包括含甲醇,乙醇,正丙醇和异丙醇的C₁至C₁₀醇的组中。

[0051] 如果至少一个重结晶溶剂是醚,那么它可以是四氢呋喃或二乙醚。

[0052] 适当地,第一方面和其优选实施方式的氧化剂是不含金属的氧化剂。

[0053] 第一方面和其优选实施方式的优选氧化剂可以选自包括氧,臭氧,氯,氟,溴,碘,过氧化氢,硝酸和硝酸盐化合物,磷酸,过氧硫酸,过氧亚硫酸,硫酸和亚硫酸,亚氯酸盐,氯酸盐,高氯酸盐和其它类似的含卤素化合物,次氯酸盐和其它次卤酸盐化合物,高锰酸盐,一氧化二氮和醌的组中。

[0054] 在一个实施方式中,第一方面和其优选实施方式的氧化剂选自包括氧和醌的组中。

[0055] 优选地,第一方面和其优选方式的氧化剂是2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)或更优选是对苯醌。

[0056] 稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物可以是盐或其它离子复合物。

[0057] 在一实施方式中,稳定的质子化无色亚甲蓝复合物可以是无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

[0058] 根据本发明的第二方面,提供了一种质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物。

[0059] 在第二方面的一实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是稳定的质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

[0060] 在一实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物。

[0061] 本发明的第三方面在于第二方面的质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物,通过使二氨基吩噻嗪复合物与抗坏血酸接触以形成质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物的方法进行生产。

[0062] 在第三方面的一实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物是N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物。

[0063] 在第三方面的一实施方式中,当通过使亚甲蓝与抗坏血酸接触的方法以形成稳定的质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物的方法生产时,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是第二方面的稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

[0064] 第三方面的方法的各种条件如同第一方面所描述的。

[0065] 根据本发明的第四方面,提供了质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物在二氨基吩噻嗪复合物的纯化中的用途。

[0066] 在一个实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物。

[0067] 在第四方面的一实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是在亚甲蓝的纯化中使用的稳定质子化的无色亚甲蓝复合物。

[0068] 在一实施方式中,稳定质子化的无色亚甲蓝复合物是稳定的质子无色亚甲蓝盐。

[0069] 在一实施方式中,稳定质子化的无色亚甲蓝复合物是第二方面的稳定质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

[0070] 上述各个部分中提到的本发明的各种特征和实施方式根据需要细节上作必要的修改适用于其它部分。因此在一个部分中的特定特征可以根据需要与在其它部分中特定的特征相结合。

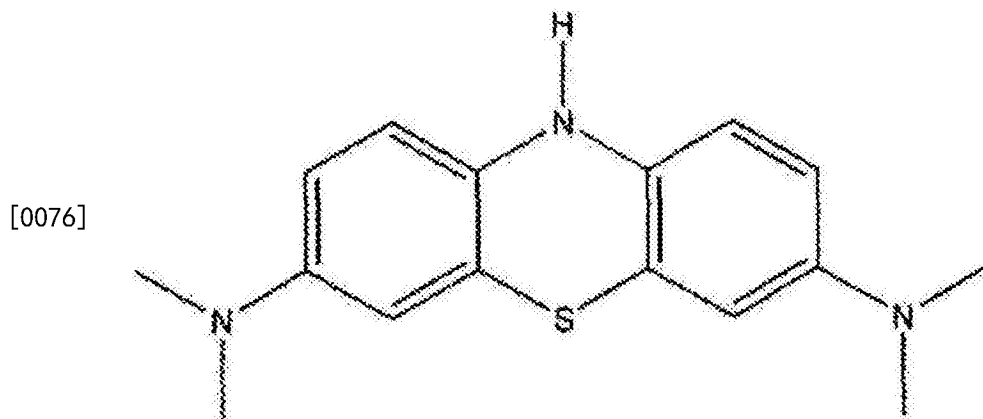
[0071] 本发明的进一步的特征和优点通过下面的描述将变得显而易见。

[0072] 发明详述

[0073] 本发明可以断定的是,至少一部分是令人惊讶的发现通过还原后期合成的或市售样本以形成还原稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物可以简单而有效地纯化可以是盐或其它离子复合物的亚甲蓝,然后在氧化回亚甲蓝之前可通过例如重结晶纯化。作为纯化方法以除去天青类型的杂质和金属污染物的亚甲蓝本身的结晶已经证明为对于它自己在实现甚至接近药品级材料上是无效的,因此令人特别惊讶的是所还原的无色亚甲蓝形式的重结晶,甚至具有与天青的结构非常相似的仍然保留,是对于来自天青和金属污染物的该无色亚甲蓝形式的分离而言有效的方式。然后简单的氧化步骤确实提供了高度纯化形式的亚甲蓝。

[0074] 除非另有定义,本文所使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域内的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0075] 如本文所用,术语“无色亚甲蓝”(这里也称为“LMB”)是指公知的亚甲蓝的N-10质子化还原的形式,其还可以称为N,N,N',N'-四甲基-10H-吩噻嗪-3,7-二胺,其具有化学式 $C_{16}H_{19}N_3S$,CAS号613-11-6,并且其在下面的结构中示出。



[0077] 如本文所用,术语“复合”、“复合物”和“复合的”一般指化学上与离子或电中性分子相关联的无色亚甲蓝。该复合物可以是盐。尽管不希望束缚于任何特定的理论,在优选实施方式中通常认为复合物是稳定的质子化的与抗坏血酸相关联的无色亚甲蓝,其可以称为稳定的质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。可以通过在还原步骤中使用的工艺条件影响稳定的质子化无色亚甲蓝复合物的性质,包括pH和离子强度,其可以影响盐的形成。

[0078] 如本文所用,术语“重结晶(recrystallisation)”和“重结晶(recrystallising)”和“结晶(crystallisation)”和“结晶(crystallising)”可以互换使用来指代溶解以及随后从溶液中结晶出物质例如亚甲蓝或特别是在本发明方法中的还原步骤期间形成的稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物结晶的过程。

[0079] 术语“二氨基吩噻嗪化合物”和“亚甲蓝”是二氨基吩噻嗪化合物的优选实施方式,当描述纯化工艺的元素时可以互换使用。

[0080] 根据本发明的第一方面,提供了一种用于二氨基吩噻嗪化合物纯化的方法,包括

步骤:

[0081] (i) 使二氨基吩噻嗪化合物与还原剂接触以形成质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物;

[0082] (ii) 纯化质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物;和

[0083] (iii) 使纯化的质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物与氧化剂接触以把它转化回二氨基吩噻嗪化合物,从而纯化二氨基吩噻嗪化合物。

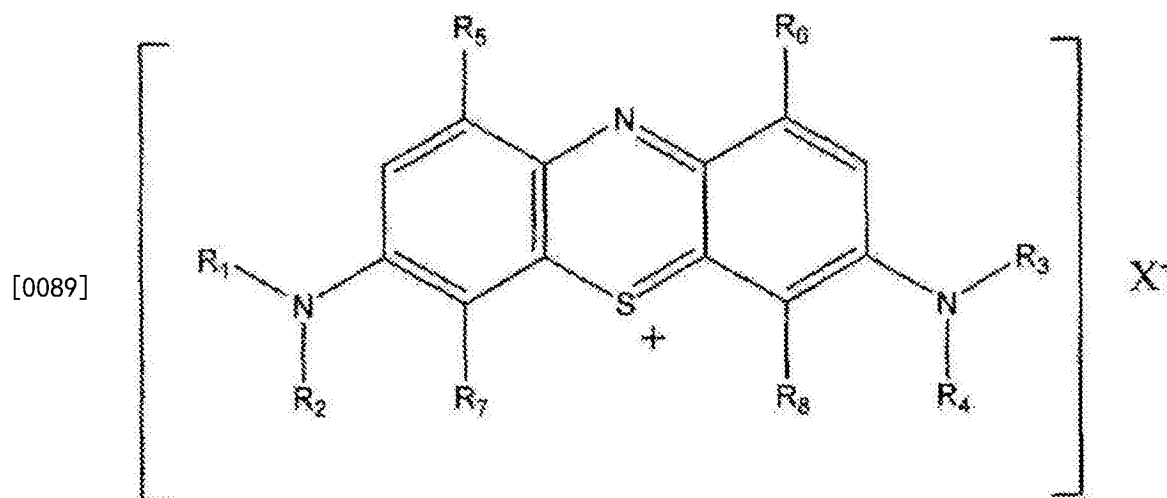
[0084] 二氨基吩噻嗪化合物可以选自包括亚甲蓝,天青A,天青B和天青C的组中。

[0085] 在一个实施方式中,与还原剂的接触可以形成N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物,随后将其纯化并氧化回二氨基吩噻嗪化合物。情况是当化合物是亚甲蓝并且可以是用于具有取代基的大多数二氨基吩噻嗪化合物的情况下,其在与还原剂接触时允许N-10氮的质子化。

[0086] 应当理解的是二氨基吩噻嗪化合物可以是不同的,将其纯化并且该化合物是最终所需的化合物。例如,可能需要纯化二氨基吩噻嗪化合物,例如天青B,并且一旦纯化完成后通过甲基化将其转化成亚甲蓝。因此,第一方面中明确地考虑到了不同二氨基吩噻嗪化合物之间要么在步骤(iii)后或在步骤(i)和(ii)之间或者在步骤(ii)和(iii)之间的相互转换。

[0087] 因此,在一个实施方式中,该方法还可以包括转化二氨基吩噻嗪为第二相关的二氨基吩噻嗪化合物的步骤。

[0088] 在一个实施方式中,第一方面的二氨基吩噻嗪化合物是下面式V的化合物:



式 V

[0090] 其中R₁, R₂, R₃和R₄独立地选自氢, C₁-C₆烷基和C₁-C₆链烯基, 其中每个烷基或链烯基可以由羟基, 卤素或烷氧基所取代;

[0091] R₅, R₆, R₇和R₈独立地选自氢, 硝基, 卤素, 卤代烷基, C₁-C₆烷基和C₁-C₆链烯基; 且

[0092] X为阴离子平衡离子。

[0093] 在一个实施方式中, 如果取代烷基或链烯基, 烷基或链烯基则由氯, 氟, 溴或碘所取代。

[0094] 优选地, R₁, R₂, R₃和R₄独立地选自甲基, 乙基, 丙基(包括正丙基和异丙基), 丁基(正丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基), 戊基, 异戊基和己基。

[0095] 优选地, R_5 , R_6 , R_7 和 R_8 独立地选自氢, 硝基, 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷基。

[0096] 优选地, X 选自包括卤化物阴离子或例如硫酸, 硝酸, 盐酸和磷酸的无机酸的共轭碱的组中。

[0097] 将会理解并且将被本领域的技术人员理解的是由式V涵盖的结构也可以由多个相关共振结构和互变异构形式的代表所表示。例如, 双键可能不紧邻硫, 并且可以代替表示为连接一个氮原子到环。在这种情况下, 正电荷将不会落在硫原子上而是将由双键氮原子表示。所有此类共振和互变异构结构被明确认为是由式V的结构所涵盖。

[0098] 在第一方面的一个优选实施方式中, 提供了一种用于亚甲蓝纯化的方法, 包括步骤:

[0099] (i) 使亚甲蓝与还原剂接触以形成稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物;

[0100] (ii) 通过重结晶纯化稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物; 和

[0101] (iii) 使纯化的稳定的质子化无色亚甲蓝复合物与氧化剂接触以形成亚甲蓝, 从而纯化亚甲蓝。

[0102] 第一方面和其优选实施方式的还原剂是不含金属的还原剂。

[0103] 任何在本领域中已知的具有足够的还原力来还原亚甲蓝到LMB的还原剂是合适的。

[0104] 在一个实施方式中, 还原剂选自包括抗坏血酸, 连二亚硫酸钠, 氢, 甲酸, 草酸, 二硫苏糖醇, 钠汞齐, 硼氢化钠, 肼, 亚磷酸盐, 次磷酸盐和亚磷酸的组中。适当地, 抗坏血酸是L-抗坏血酸。

[0105] 高度优选的是还原剂是抗坏血酸, 更优选是L-抗坏血酸, 由于假定用L-抗坏血酸还原亚甲蓝形成了质子化的LMB: 抗坏血酸复合物, 其特别稳定并且其允许通过简单的重结晶方式进行纯化。

[0106] 优选地, 二氨基吩噻嗪化合物在酸性pH下与还原剂接触。更优选地是, 二氨基吩噻嗪化合物在pH低于3时与还原剂接触。甚至更优选地是, 二氨基吩噻嗪化合物在pH低于1时与还原剂接触。

[0107] 还原的二氨基吩噻嗪复合物可以是盐。当还原剂是抗坏血酸并且二氨基吩噻嗪化合物是亚甲蓝时, 还原的二氨基吩噻嗪复合物是稳定的质子化无色亚甲蓝: 抗坏血酸复合物。

[0108] 还原的二氨基吩噻嗪复合物的纯化可以通过一系列本领域中已知的例如色谱法的技术实现, 例如通过二氧化硅或改性的二氧化硅的柱或使用HPLC, 离子交换技术, 过滤, 洗涤, 重结晶等。然而, 在高度优选的实施方式中, 通过重结晶纯化还原的二氨基吩噻嗪复合物。

[0109] 除了重结晶之外过滤可以用于, 尤其是除去金属离子, 并且可以由通过金属结合的过滤器过滤来实现, 例如过滤支撑物包括硅胶, 活性炭, 中性, 碱性或酸性氧化铝凝胶, 微多孔膜, 用金属俘获基团接枝的树脂以及用金属俘获基团接枝的纤维。也可以通过流经或通过任何已知的如二氧化硅或硅藻土的金属结合吸收剂或通过为了结合或去除金属的目的而制造的其他商业基质来去除金属离子。

[0110] 在一个实施方式中, 重结晶来自选自包括水、乙醇和乙醚的组中的溶剂。可能优选的是在不同程度上使用三类溶剂用于LMB复合物的重结晶。在一个优选实施方式中, 当在重

结晶中采用了三类溶剂时,那么可能以体积比1:2-4:6-10的水:醇:醚的比例,优选约1:3:8的比例来使用它们。

[0111] 如果至少一个重结晶溶剂是醇,那么它可能选自由C₁至C₁₀醇或包括甲醇,乙醇,正丙醇和异丙醇的C₁至C₄醇组成的组中。

[0112] 如果至少一个重结晶溶剂是醚,它可以是四氢呋喃或二乙醚。

[0113] 稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物可以是盐或其它离子复合物。

[0114] 在一个实施方式中,稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物可以是稳定的质子化的无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

[0115] 优选地,二氨基吩噻嗪化合物或亚甲蓝在酸性pH下与还原剂接触。酸性环境对于以有效的速率进行的还原反应并且产生亚甲蓝到LMB的最优转化率来说是必需的。更优选地,亚甲蓝在pH低于3时与还原剂接触。甚至更优选地,亚甲蓝在pH低于1时与还原剂接触。

[0116] 酸性环境可以通过加入各种酸例如无干扰的有机酸或无机酸中的一种来实现。优选地,用选自例如盐酸,硫酸,硝酸,磷酸,硼酸,氢氟酸,氢溴酸和高氯酸的一元或二元无机酸使还原溶液呈酸性。更优选地,无机酸是盐酸或硫酸。最优选地,无机酸是盐酸。

[0117] 用来将纯化的LMB复合物转化回亚甲蓝的氧化剂没有特别的限制,并且广泛已知和市售的氧化剂可以适于使用。实际上,一旦去除了还原剂,由于与空气接触,LMB复合物它将会自动氧化回亚甲蓝。

[0118] 适当地,氧化剂是不含金属的氧化剂。

[0119] 优选的氧化剂可以是选自由氧,臭氧,氯,氟,溴,碘,过氧化氢,硝酸和硝酸盐化合物,磷酸,过氧硫酸,过氧亚硫酸,硫酸和亚硫酸,亚氯酸盐,氯酸盐,高氯酸盐和其他类似的含卤素化合物,次氯酸盐和其他次卤酸盐化合物,高锰酸盐,一氧化二氮和醌组成的组中。

[0120] 在一个实施方式中,氧化剂选自由氧和醌组成的组中。

[0121] 优选地,氧化剂是2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)或更优选是对苯醌。

[0122] 除了重结晶步骤,其它氧化方法可以用来进一步纯化还原的稳定的质子化的LMB复合物。可以使用过滤,特别是用来去除金属离子,并且可以由通过金属结合的过滤器的过滤来实现过滤,例如过滤支撑物包括硅胶,活性炭,中性,碱性或酸性氧化铝凝胶,微多孔膜,用金属俘获基团接枝的树脂以及用金属俘获基团接枝的纤维。也可以通过流经或通过任何已知的例如二氧化硅或硅藻土的金属结合吸收剂或通过为了结合或去除金属的目的而制造的其它商业基质来去除金属离子。

[0123] 优选地在本发明的纯化工艺中,一个或多个步骤可以在控制和程序升温条件下进行。可以优选在惰性气氛下进行反应。在工艺中使用的溶剂,酸和试剂优选脱气,并且是仅含有非常低水平金属离子的超纯水。所有这些措施可以协助稳定中间体,包括还原的稳定的质子化LMB复合物和最终的亚甲蓝产物以及各反应步骤中的产物。特别地,在整个反应的周期内在15至30℃,优选20至25℃的控制温度条件下形成还原的稳定的质子化LMB复合物是有益的。随后在真空蒸馏下在35至45℃,优选约40℃下还原该反应的液相体积。

[0124] 此外,还原的稳定的质子化LMB复合物的纯化和干燥优选发生在氮气氛和在15至30℃,优选20至25℃的控制温度条件下。此外,氧化稳定的质子化LMB复合物以将其转化回亚甲蓝优选在最初为5至20℃,优选10至15℃并且随后15至30℃,优选20至25℃的阶梯温度条件下以及氮气氛下进行。

[0125] 通过重结晶形成的亚甲蓝的最终纯化可以任选进行,并且如果使用的话,可以在受控分阶段温度条件下进行,最初为50至75℃,优选60至65℃,然后在55至60℃温度下还原,然后在30至50℃温度下冷却,优选在40至45℃的温度下冷却,并且最后在0至5℃的寒冷条件下进行。上述具有限制的描述用于各种处理步骤的温度控制减少了各种杂质的形成,例如降低了去甲基化的可能性,同时还优化了产率。

[0126] 在一个实施方式中,亚甲蓝原料在还原之前首先通过纯化步骤。根据市售原料的纯度这是可取的。从酸性溶液中重结晶可能是合适的。

[0127] 因此,在第一方面的一个实施方式中,提供了一种用于亚甲蓝纯化的方法,包括步骤:

[0128] (i) 从酸性溶液中重结晶亚甲蓝;

[0129] (ii) 使重结晶的亚甲蓝与还原剂接触以形成稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物;

[0130] (iii) 通过重结晶纯化稳定的质子化的无色亚甲蓝复合物;

[0131] (iv) 使纯化的稳定质子化的无色亚甲蓝复合物与氧化剂接触以形成纯化的亚甲蓝;和

[0132] (v) 从酸性溶液中重结晶纯化的亚甲蓝,从而纯化亚甲蓝。

[0133] 对于本实施方式的各种元素和条件如前所述,加之必要的变化作为第一方面。

[0134] 优选地,在本发明的纯化方法中的一个或多个步骤可以在惰性气氛下进行,例如氮气气氛下。这可以协助稳定中间体,特别是还原的稳定的质子化LMB复合物,以及各反应步骤的产物。

[0135] 在亚甲蓝和天青A,B和C(以及其它污染物,如金属)的起始混合物中,在本发明的工艺中将亚甲蓝还原为稳定质子化的LMB复合物允许以还原形式从天青简化分离,稳定的质子化LMB复合物与天青之间的化学性质上的差异已经以某种方式被放大。稳定质子化LMB复合物的纯化实现了简单的去除金属杂质。

[0136] 显著描述的方法降低了金属离子的存在,然而,如果起始材料金属污染物特别高,那么稳定质子化LMB复合物可以通过任何许多已知的方法来清洗任何金属污染物,然后纯化和浓缩的复合物可以简单地转化回亚甲蓝。

[0137] 本发明的方法超过已知的方法的一个优点是简单,由此稳定的质子化LMB复合物的合成允许纯化而无需制备复杂的亚甲蓝的有机衍生物,然后稳定的质子化的LMB复合物进行主纯化步骤,亚甲蓝额外的合成和保护步骤通常添加残留污染。

[0138] 本发明的方法是适用于任何例如亚甲蓝的制造商“原”材料的可靠和一致的方法,按照要求其大大降低了金属和有机污染物并且以经济上可行的方式提供了高化学纯度,其也适用于工业规模。使用本发明的方法的大多数金属的还原大于三倍,并且最终亚甲蓝产品在最终产品中以重量计算含有小于3%的天青B,并且在优选实施方式中提供了小于2.5%的天青B。附加的重结晶步骤的引入将天青B的水平减少到小于2%。

[0139] 重复重结晶和清洗步骤可以导致更低的污染物水平,如可以引入任何特定的金属吸收技术作为方法中的附加步骤。同样地,提高在该阶段使用的水的量也可以大幅降低天青的水平。

[0140] 用于本发明的方法的任何实际设备都可以使用。优选使用例如玻璃或陶瓷或塑料衬里的设备的非金属容器和设备以确定不引入附加的金属污染。

[0141] 在稳定的质子化LMB复合物的氧化后所得的纯化亚甲蓝产品可以通过过滤,重结晶或其它如上所述的方法进一步纯化。在本发明的一个实施方式中,提供了一种亚甲蓝产品,包括(i)约2-5水合的水;(ii)在水中的溶解度高达约2%;以及(iii)低于在欧洲药典5.0中指定水平的金属水平。亚甲蓝产品还可以包括5-25%的水分含量。

[0142] 根据本发明的第二方面,提供了一种质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物。

[0143] 在一个实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物。

[0144] 在第二方面的一个实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

[0145] 已经发现稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物具有对于本文所述的纯化方法特别有利的性质。稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物显示出优异的稳定性,并且表现出代表稳定的质子化LMB复合物的一种形式,其具有令人惊讶的良好的与天青的差异,从而允许以单一简单的重结晶步骤而优异的纯化。因此避免了对于具有有机基团的亚甲蓝的后期合成或其它合成修饰的需要。也同样形成了稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物,并且仅使用简单的试剂将其转化回亚甲蓝,随后轻松地将其去除而不在样品内促成进一步的杂质。

[0146] 当通过使二氨基吩噻嗪化合物与抗坏血酸接触以形成质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物的方法生产时,本发明的第三方面在于第二方面的质子化的稳定的二氨基吩噻嗪复合物。

[0147] 在第三方面的一个实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物是N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物。

[0148] 在第三方面的一个实施方式中,当通过使亚甲蓝与抗坏血酸接触以形成稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物的方法生产时,质子化稳定的二氨基吩噻嗪:抗坏血酸复合物是第二方面的稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

[0149] 用于第三方面的方法的各种条件可以为第一方面所描述。

[0150] 根据本发明的第四方面,提供了质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物在二氨基吩噻嗪化合物的纯化中的一种用途。

[0151] 在一个实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是N-10质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物。

[0152] 在第四方面的一个实施方式中,质子化稳定的二氨基吩噻嗪复合物是在亚甲蓝的纯化中使用的稳定的质子化无色亚甲蓝复合物。

[0153] 在一个实施方式中,稳定的质子化无色亚甲蓝复合物是稳定的质子化无色亚甲蓝盐。

[0154] 在一个实施方式中,稳定的质子化无色亚甲蓝复合物是第二方面的稳定的质子化无色亚甲蓝:抗坏血酸复合物。

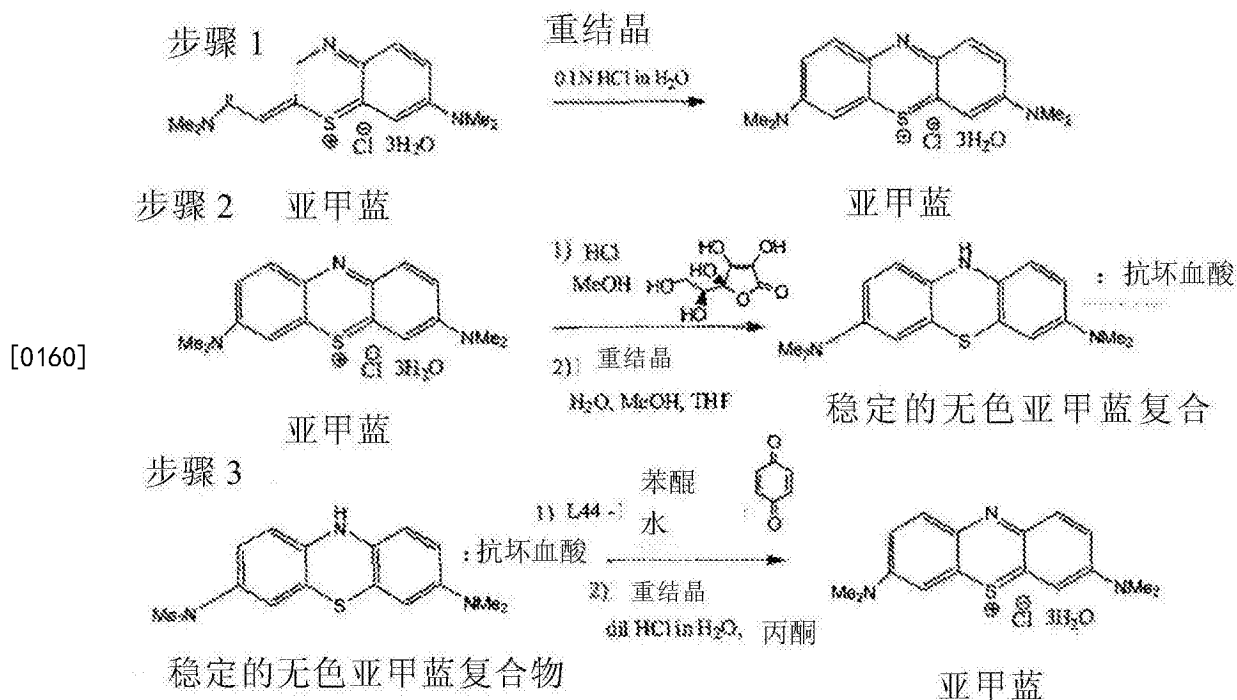
[0155] 尽管在此例示的实施方式涉及亚甲蓝的纯化,可以理解的是如本发明的广泛形式所描述的,描述的发明概念可以拓展到其它二氨基吩噻嗪化合物。

[0156] 通过示例性说明本发明提供了以下示例,并且不以任何方式限制本发明的范围。

[0157] 实验

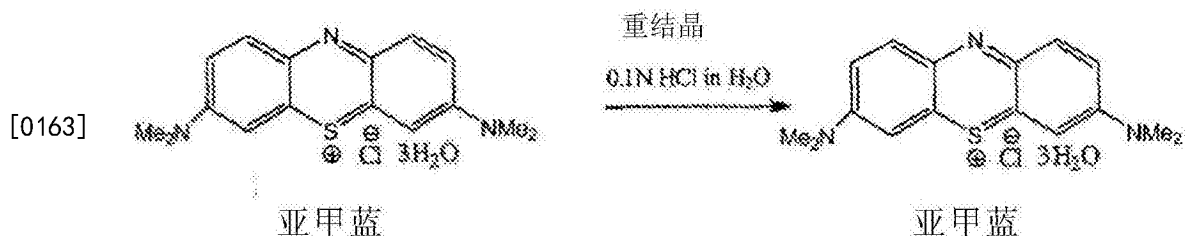
[0158] 在该实施例中,按照下面的步骤纯化市售亚甲蓝:

[0159] 整体制造工艺方案



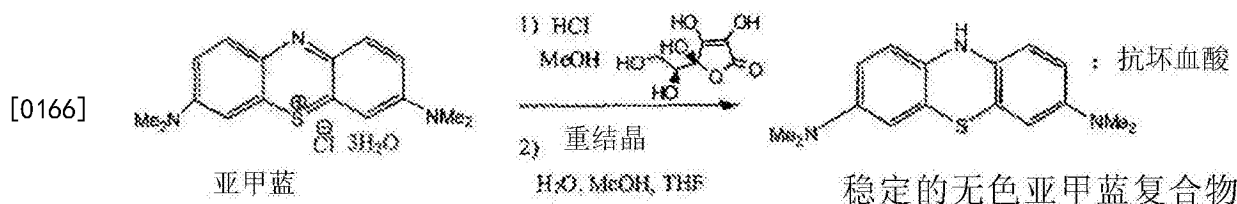
[0161] 步骤1:市售亚甲蓝起始材料的重结晶

[0162] 应该理解的是这个初始重结晶步骤是可选的,并且它的用途可以取决于市售起始材料的纯化水平。当起始材料包含显著水平的杂质时,它的使用提供了最佳效果。



[0164] 向玻璃衬里、封闭和带夹套的反应器中装入亚甲蓝(5.5kg, 1.0当量)和无菌纯净水(54kg)。然后,装入0.6kg的31%的HCl溶液。将批料调节至60至65℃下并且搅拌直至溶解。接着,以0至5℃将该批料蒸煮最少超过9个小时。在0至5℃下过滤该悬浮液,并且用3.8kg的冷水(0-5℃)清洗滤饼,然后用7.3kg冷丙酮(0至5℃)冲洗。在氮气流下干燥滤饼以得到5.16kg的产品。

[0165] 步骤2:用于还原亚甲蓝为无色亚甲蓝的方法

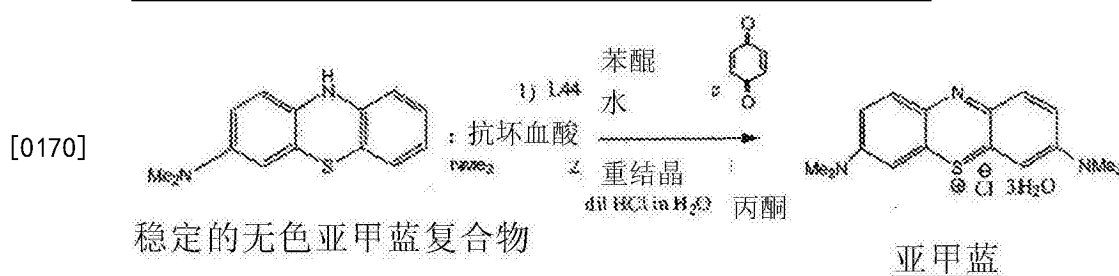


[0167] 向50L玻璃衬里的反应器中装入来自步骤1的2.8kg的纯化亚甲蓝,1.3kg的L-抗坏血酸和32.7kg的甲醇。在氮气下将1kg的31%的盐酸装入批料并搅拌。在加料设备上用

0.5kg甲醇冲洗以完成传送。将该批料在20至25℃下搅拌至少15分钟。检测pH(应低于1),并且将批料最少搅拌18小时。取出IPC样品,并且相对于稳定的质子化无色亚甲蓝复合物在批料中的残余亚甲蓝小于2%。然后相对于起始无色亚甲蓝将该批料在真空下蒸馏成5.0至5.5份(14至15L),同时施加NMT40℃的外部温度。搅拌加入2.2kg水,并且然后将该批料的温度调节至20至25℃。加入19.5kg的THF搅拌超过1.5小时,同时保持批料的温度为20至25℃。在20至25℃下将该批料(悬浮液)最少搅拌16小时。在氮气的恒定气流下过滤该悬浮液。0.4kg的甲醇和4.4kg的THF(10%的MeOH/THF)的混合物用来清洗滤饼,然后用2.5kg的THF冲洗。在氮气流下干燥该滤饼,得到1.805kg的粗稳定的质子化无色亚甲蓝复合物。以类似的规模进行第二循环,并且来自第一和第二循环的产品在重结晶步骤中使用。

[0168] 向50升的玻璃反应器中装入3.3kg的粗稳定质子化无色亚甲蓝复合物和3.7kg的脱气SP水,并且在20至25℃下将混合物搅拌10至15分钟。然后加入8.8kg的脱气甲醇,并且在20至25℃下将批料搅拌10至15分钟,并且形成了溶液。接着,加入26.1kg的脱气THF最少1.5小时。在20至25℃下将该批料至少搅拌24小时以完成结晶。在氮气氛下过滤该悬浮液。0.6kg的甲醇和5.9kg的THF(10%MeOH/THF)的混合物用来清洗滤饼,然后用3.2kg的THF冲洗。在氮气气流下干燥滤饼得到3.2kg的纯化的稳定的质子化无色亚甲蓝复合物的淡蓝色至白色固体。

[0169] 步骤3:纯化的稳定质子化无色亚甲蓝复合物氧化为亚甲蓝



[0171] 向50L玻璃反应器中装入3.2kg的纯化无色亚甲蓝和16.1kg的SP水。将该批料冷却到10至15℃。1kg的对苯醌的溶液和4.1kg丙酮经由瓶子加入批料中,同时把温度保持在10至15℃。为了完全转移用0.9kg的丙酮冲洗瓶子。在10至15℃下将该批料搅拌35分钟,然后允许其加热至20至25℃,并且在此温度下将其搅拌5小时。为了完成通过HPLC(通常检测到很少到没有的无色亚甲蓝)反应,对该批料进行取样。将剧烈搅拌的20.2kg的丙酮加入到混合物中,并且在20至25℃下将该悬浮液搅拌5小时。过滤该悬浮液,并且在20至25℃下用6.8kg的丙酮清洗滤饼。在氮气流下干燥滤饼直至转移。将固体转移回该50升反应器,并且加入25.3kg的丙酮,而且将温度调节到20至25℃,并且将该批料搅拌3小时。过滤该悬浮液,并且在20至25℃下用7.8kg的丙酮清洗滤饼。在氮气流下干燥滤饼直至转移。

[0172] 重结晶

[0173] 向50升的反应器中装入所有上述亚甲蓝,43.1kg的SP水和34.5kg的盐酸溶液。将该批料调节至60至65℃,并且将其搅拌10至15分钟。然后将该批料温度调节到55至60℃,并且该批料在此温度下进行最终的澄清过滤进入第二个50升反应器。在55至60℃下用3.4kg的HCl溶液冲洗以完成过滤。用搅拌将该批料冷却到40至45℃,并且将16.3kg的丙酮装入到反应器中30分钟。然后在40至45℃下将该批料搅拌25分钟。用最少8小时的搅拌将该批料冷却到0至5℃。在0至5℃下将该批料进一步搅拌3小时。在0至5℃下将该悬浮液过滤冷却,并

且用2.1kg的冷水(0至5℃)清洗滤饼,然后用190kg的冷丙酮(0至5℃)冲洗。在热氮气流下干燥滤饼以得到3.1kg的纯化亚甲蓝。

[0174] 示例方法提供了用于一系列的3批亚甲蓝产品的纯度数据,根据本发明方法纯化亚甲蓝产品,相对于天青的纯度水平在表1中列出。下面的表2将该产品与市售亚甲蓝起始材料进行了对比,并且将该产品与欧洲药典要求的金属杂质水平进行了比较。

[0175]

	批 1 1305308	批 1 1305309	批 1 1305310
天青 A&C	0.2%	0.2%	0.1%
天青 B	2.3%	2.3%	2.4%

[0176] 表1:由本发明方法制备的亚甲蓝的三个代表性批料中的天青污染物的水平

[0177]

金属	欧洲药典限制值 (ppm)	现有产品 (ppm)	亚甲蓝的市售样 品 (ppm)
铝	100	5.1	18
铜	300	0.14	7.4
铁	200	3.6	46
锌	100	0.69	91
镍	10	0.09	2.5
铬	100	0.91	5.0
钼	10	0.81	3.5
锰	10	0.09	0.81
锡	10	0.04	0.11
铅	10	0.13	0.2

[0178]

镉	1.0	<0.02	<0.1
汞	1.0	0.35	1.0

[0179] 表2:对亚甲蓝金属污染物的限制值(欧洲药典)

[0180] 由此可以看出,在每个示例中的金属杂质的水平显著低于为欧洲药典5.0可接受所规定的水平,并且在一些示例中,金属的水平接近于通过标准方法检测的限制。3天青染

料杂质的合并水平为按照重量为约2.5%或更少。

[0181] 为了对一个相关领域中的普通技术人员进行说明的目的,提供了本发明的各种实施方式的以上描述。它并不旨在穷尽或限制本发明为单个公开实施方式。如上所述,对本发明的许多替代性方案和变型对于在上述教导的领域中的技术人员来说是显而易见的。因此,尽管已经具体地讨论了一些替代性实施方式,其它实施方式对于本领域中的普通技术人员来说将是显而易见的或相对容易地开发的。因此,本专利说明书旨在涵盖所有本文已经讨论的本发明的替代,修改和变形以及落入上述发明的精神和范围内的所有实施方式。

[0182] 在后面的权利要求书和本发明的前述描述中,除非上下文清楚要求,否则由于表达的语言或必要的暗示,词语“包括”或包括“包括”或“包含”的其变体以包容性的含义使用,即指定陈述的整数的存在但不排除在本发明的一个或多个实施方式中其他整数的存在或添加。