



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113004230 A

(43) 申请公布日 2021.06.22

(21) 申请号 201911341518.0

(22) 申请日 2019.12.20

(71) 申请人 武汉久安药业有限公司

地址 430223 湖北省武汉市东湖高新技术
开发区庙山小区特一号武汉医药产业
园

申请人 江苏谛奇医药科技有限公司

(72) 发明人 何凯峰 江华 金华 陈寅
熊家英 李瑞芳 李明 徐奥

(74) 专利代理机构 武汉卓越志诚知识产权代理
事务所(特殊普通合伙)
42266

代理人 戴宝松

(51) Int. Cl.

C07D 307/52 (2006.01)

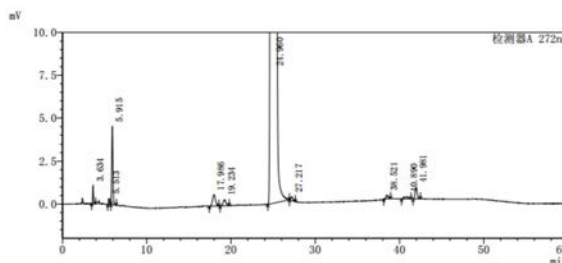
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种呋塞米及其纯化方法

(57) 摘要

本发明公开了一种呋塞米及其纯化方法,通过将呋塞米粗品置于无机碱溶液中,充分反应生成呋塞米盐,经脱色、过滤后,对滤液进行重结晶处理,得到纯化的呋塞米盐;再将所述纯化的呋塞米盐溶于纯化水中,用酸液调节其pH至酸性条件,充分水解析晶后,经过滤、干燥,得到纯化的呋塞米。通过上述方式,本发明能够仅通过简单的成盐、水解步骤对呋塞米粗品进行纯化,并不使用有机溶剂的条件下进行重结晶,从而显著提高呋塞米的纯度及产率。同时,本发明提供的呋塞米的纯化方法工艺简单、易于实施,适合工业化大规模生产,能够有效提高生产效率,具有较好的应用前景。



1. 一种呋塞米的纯化方法,其特征在于,包括如下步骤:

S1、将呋塞米粗品加入无机碱溶液中,充分反应生成呋塞米盐,经脱色、过滤后,对滤液进行重结晶处理,得到纯化的呋塞米盐;

S2、将步骤S1得到的所述纯化的呋塞米盐溶于纯化水中,用酸液调节其pH至酸性条件,充分水解析晶后,经过滤、干燥,得到纯化的呋塞米。

2. 根据权利要求1所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:在步骤S1中,所述重结晶处理包括如下步骤:将所述滤液在室温条件下充分搅拌后,再将所述滤液置于冰浴条件下继续搅拌,至呋塞米盐完全从无机碱溶液中析出后,进行过滤、干燥,得到纯化的呋塞米盐。

3. 根据权利要求1所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:在步骤S2中,所述水解析晶过程的条件为:将调节pH后的溶液先在室温条件下充分搅拌,使水解反应完全后,再置于冰浴条件下继续搅拌,使水解生成的呋塞米完全从酸液中析出。

4. 根据权利要求1所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:在步骤S1中,所述无机碱溶液的体积与所述呋塞米粗品的质量之比为(8~12)mL:1g。

5. 根据权利要求1所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:在步骤S2中,所述酸性条件的pH值为4~5。

6. 根据权利要求1所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:在步骤S1中,所述无机碱为碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾中的一种。

7. 根据权利要求6所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:当所述无机碱为碳酸氢钠时,所述无机碱溶液为饱和碳酸氢钠溶液;当所述无机碱为碳酸钠时,所述无机碱溶液为饱和碳酸钠溶液;当所述无机碱为氢氧化钠时,所述无机碱溶液为40%的氢氧化钠溶液;当所述无机碱为碳酸氢钾时,所述无机碱溶液为饱和碳酸氢钾溶液;当所述无机碱为碳酸钾时,所述无机碱溶液为饱和碳酸钾溶液;当所述无机碱为氢氧化钾时,所述无机碱溶液为40%的氢氧化钾溶液。

8. 根据权利要求1所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:在步骤S2中,所述酸液包含但不限于乙酸、硫酸、磷酸、硝酸中的一种或几种混合。

9. 根据权利要求1所述的一种呋塞米的纯化方法,其特征在于:在步骤S2中,得到的所述纯化的呋塞米的纯度高于99.9%,收率高于89.5%。

10. 一种呋塞米,其特征在于:该呋塞米为根据权利要求1-9中任一项权利要求所述的纯化方法纯化得到,其纯度高于99.9%。

一种呋塞米及其纯化方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,特别是涉及一种呋塞米及其纯化方法。

背景技术

[0002] 呋塞米是一种广泛应用于治疗充血性心力衰竭和水肿的袢利尿药,呈白色或类白色、几乎无味的结晶性粉末状,易溶于N,N-二甲基甲酰胺,略溶于甲醇,微溶于乙醇,几乎不溶于水。呋塞米主要抑制肾脏的髓袢升支髓质部和皮质对 Cl^- 和 Na^+ 的再吸收,从而促进 Cl^- 、 Na^+ 、 K^+ 和水分的大量排出而利尿。其利尿作用强而短,为强效利尿药,临床上可用于治疗心脏性水肿、肾性水肿、肝硬化腹水以及肺水肿、脑水肿、急性肾衰竭或血管壁障碍所引起的周围性水肿等,特别是对其他利尿药无效的病例,具有重要的应用价值。

[0003] 目前,呋塞米的合成通常以2,4-二氯-5-磺酰胺基苯甲酸和糠胺为主要原料,经缩合反应制得呋塞米。但现有方法制备的呋塞米常含有较多杂质,纯度较低,从而影响了所得呋塞米产品的质量及使用效果,在一定程度上限制了呋塞米的应用。因此,如何对现有的呋塞米粗品进行有效纯化,是当前对呋塞米的研究重点。

[0004] 当前,对呋塞米粗品的纯化主要通过柱层析或使用有机溶剂进行重结晶来实现。然而,通过柱层析对呋塞米粗品进行纯化成本较高,且在工业化生产上受到限制,难以大规模应用;而使用有机溶剂进行重结晶则收率较低,影响了企业的生产效率及经济效益。为研究更为合理有效的纯化方法,公开号为CN105906589A的专利提供了一种呋塞米的制备方法,该专利在合成呋塞米粗品后,采用有机溶剂和水作为混合溶剂,通过调节pH至碱性并升温使粗品溶解,经活性炭脱色、过滤后,再调节滤液pH至酸性,析出固体,从而得到纯化的呋塞米。但该专利以乙醇作为最优有机溶剂,不仅会导致一定量的呋塞米溶于乙醇中,影响呋塞米的收率;还会使呋塞米苯环上的羧基与乙醇反应,并引入杂质,从而影响纯化后呋塞米的纯度。

[0005] 有鉴于此,当前仍有必要提供一种呋塞米及其纯化方法,在不使用有机溶剂的条件下,简便、有效地对呋塞米粗品进行纯化,并得到较高的收率和纯度。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于针对上述问题,提供一种呋塞米及其纯化方法,通过使呋塞米粗品在碱性条件下成盐,并在不使用有机溶剂的条件下使呋塞米盐重结晶,再使重结晶后的呋塞米盐在酸性条件下水解,从而以简便的方法得到纯化的呋塞米,并显著提高呋塞米的收率及纯度。

[0007] 为实现上述目的,本发明提供了一种呋塞米的纯化方法,包括如下步骤:

[0008] S1、将呋塞米粗品加入无机碱溶液中,充分反应生成呋塞米盐,经脱色、过滤后,对滤液进行重结晶处理,得到纯化的呋塞米盐;

[0009] S2、将步骤S1得到的所述纯化的呋塞米盐溶于纯化水中,用酸液调节其pH至酸性条件,充分水解析晶后,经过滤、干燥,得到纯化的呋塞米。

[0010] 进一步地,在步骤S1中,所述重结晶处理包括如下步骤:将所述滤液在室温条件下充分搅拌后,再将所述滤液置于冰浴条件下继续搅拌,至呋塞米盐完全从无机碱溶液中析出后,进行过滤、干燥,得到纯化的呋塞米盐。

[0011] 进一步地,在步骤S2中,所述水解析晶过程的条件为:将调节pH后的溶液先在室温条件下充分搅拌,使水解反应完全后,再置于冰浴条件下继续搅拌,使水解生成的呋塞米完全从酸液中析出。

[0012] 进一步地,在步骤S1中,所述无机碱溶液的体积与所述呋塞米粗品的质量之比为(8~12)mL:1g。

[0013] 进一步地,在步骤S2中,所述酸性条件的pH值为4~5。

[0014] 进一步地,在步骤S1中,所述无机碱为碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾中的一种。

[0015] 进一步地,当所述无机碱为碳酸氢钠时,所述无机碱溶液为饱和碳酸氢钠溶液;当所述无机碱为碳酸钠时,所述无机碱溶液为饱和碳酸钠溶液;当所述无机碱为氢氧化钠时,所述无机碱溶液为40%的氢氧化钠溶液;当所述无机碱为碳酸氢钾时,所述无机碱溶液为饱和碳酸氢钾溶液;当所述无机碱为碳酸钾时,所述无机碱溶液为饱和碳酸钾溶液;当所述无机碱为氢氧化钾时,所述无机碱溶液为40%的氢氧化钾溶液。

[0016] 进一步地,在步骤S2中,所述酸液包含但不限于乙酸、硫酸、磷酸、硝酸中的一种或几种混合。

[0017] 进一步地,在步骤S2中,得到的所述纯化的呋塞米的纯度高于99.9%,收率高于89.5%。

[0018] 为实现上述目的,本发明还提供了一种呋塞米,该呋塞米根据上述技术方案中任一技术方案纯化得到,其纯度高于99.9%。

[0019] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0020] 1、本发明提供的呋塞米的纯化方法通过使呋塞米粗品在碱性条件下成盐,并不使用有机溶剂的条件下使呋塞米盐重结晶,再使重结晶后的呋塞米盐在酸性条件下水解,能够得到纯度显著提高的呋塞米;且纯化过程具有较高的收率,纯化效率高。

[0021] 2、本发明通过将呋塞米粗品置于无机碱溶液中,能够使呋塞米与无机碱反应生成呋塞米盐,并溶于无机碱溶液中;经脱色过滤后,通过将滤液先在室温下充分搅拌,再置于冰浴条件下继续搅拌,能够利用温度的降低使呋塞米盐在无机碱溶液中的溶解度下降,从而使呋塞米盐重新从无机碱溶液中结晶析出,经过滤后即能够得到纯化的呋塞米盐,有利于提高最终得到的纯化的呋塞米盐的纯度。同时,本发明通过选用饱和溶液或碱含量较高的溶液作为无机碱溶液,能够使溶液更易于过饱和,从而进一步促进呋塞米盐从无机碱溶液中析出,提高呋塞米的收率。

[0022] 3、本发明提供的呋塞米的纯化方法不需要使用柱层析,也未使用有机溶剂进行重结晶,仅通过简单的成盐、水解步骤进行纯化,步骤简单,易于操作;同时,本发明能够利用成盐过程使用的无机碱溶液对生成的呋塞米盐进行重结晶,能够显著提高呋塞米的纯度及产率;且整体纯化过程工艺简单、成本较低,适合工业化大规模生产,能够有效提高生产效率,具有较好的应用前景。

附图说明

[0023] 图1是本发明使用的呋塞米粗品的纯度色谱图；

[0024] 图2是本发明实施例1得到的纯化的呋塞米的纯度色谱图。

具体实施方式

[0025] 下面结合附图对本发明的较佳实施例进行详细阐述,以使本发明的优点和特征能更易于被本领域技术人员理解,从而对本发明的保护范围做出更为清楚明确的界定。显然,所描述的实施例仅仅是本发明的一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所得到的所有其它实施例,都属于本发明所保护的范围。

[0026] 为实现上述目的,本发明提供了一种呋塞米的纯化方法,包括如下步骤:

[0027] S1、将呋塞米粗品加入无机碱溶液中,充分反应生成呋塞米盐,经脱色、过滤后,对滤液进行重结晶处理,得到纯化的呋塞米盐;

[0028] S2、将步骤S1得到的所述纯化的呋塞米盐溶于纯化水中,用酸液调节其pH至酸性条件,充分水解析晶后,经过滤、干燥,得到纯化的呋塞米。

[0029] 在步骤S1中,所述重结晶处理包括如下步骤:将所述滤液在室温条件下充分搅拌后,再将所述滤液置于冰浴条件下继续搅拌,至呋塞米盐完全从无机碱溶液中析出后,进行过滤、干燥,得到纯化的呋塞米盐。

[0030] 在步骤S2中,所述水解析晶过程的条件为:将调节pH后的溶液先在室温条件下充分搅拌,使水解反应完全后,再置于冰浴条件下继续搅拌,使水解生成的呋塞米完全从酸液中析出。

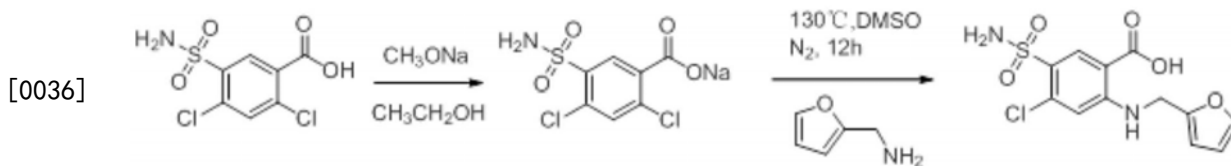
[0031] 在步骤S1中,所述无机碱溶液的体积与所述呋塞米粗品的质量之比为(8~12) mL:1g。

[0032] 在步骤S2中,所述酸性条件的pH值为4~5。

[0033] 在步骤S1中,所述无机碱为碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾中的一种。当所述无机碱为碳酸氢钠时,所述无机碱溶液为饱和碳酸氢钠溶液;当所述无机碱为碳酸钠时,所述无机碱溶液为饱和碳酸钠溶液;当所述无机碱为氢氧化钠时,所述无机碱溶液为40%的氢氧化钠溶液;当所述无机碱为碳酸氢钾时,所述无机碱溶液为饱和碳酸氢钾溶液;当所述无机碱为碳酸钾时,所述无机碱溶液为饱和碳酸钾溶液;当所述无机碱为氢氧化钾时,所述无机碱溶液为40%的氢氧化钾溶液。

[0034] 在步骤S2中,所述酸液包含但不限于乙酸、硫酸、磷酸、硝酸中的一种或几种混合。

[0035] 在步骤S2中,得到的所述纯化的呋塞米的纯度高于99.9%,收率高于89.5%。在本发明提供的实施例中,使用的呋塞米粗品的合成方案如下所示:



[0037] 所述呋塞米粗品的具体制备方法为:将50g 2,4-二氯-5-磺酰胺基苯甲酸溶于300mL无水乙醇中,移至油浴锅微热溶清,搅拌溶清后分3次加入11.04g甲醇钠,加入完毕

后,升温至50℃,搅拌4h;反应完成后,冷却至室温,抽滤得到白色固体,收集合并母液,旋除大量的溶剂后冷却析晶,过滤后合并白色钠盐,置于鼓风干燥箱中,再65℃下干燥12h,干燥后得到50.02g2,4-二氯-5-磺酰胺基苯甲酸钠。

[0038] 在500ml的四口烧瓶中先加入180mL二甲基亚砷(DMSO),在室温搅拌条件下缓慢加入50g所述2,4-二氯-5-磺酰胺基苯甲酸钠,随后加入49.83g糠胺,再加入20mL二甲基亚砷冲洗加样漏斗;再插好温度计,通入氮气保护,缓慢升温至130℃,回流搅拌反应12h,反应结束后得到红棕色溶液。反应结束后,冷却至室温,将反应液转移到5L圆底烧瓶中,用2mol/L的HCl溶液调节pH值至4~5,在室温条件下缓慢向体系加入3000mL纯净水,并在室温条件下搅拌2h,析出黄色固体,经抽滤后,将滤饼用纯化水洗涤后,置于60℃的鼓风干燥箱中干燥12h,得到51.02g黄色固体,即为呋塞米粗品。

[0039] 采用高效液相色谱仪对所述呋塞米粗品的纯度进行测定,使用的仪器及检测条件如下所示:

[0040] 高效液相色谱仪:岛津SPD-20A高效液相色谱仪,SPD-20A检测器;

[0041] 色谱柱:Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18(150×4.6mm,5μm);

[0042] 流动相:以体积比为90:10的磷酸盐缓冲液-甲醇为流动相A,以体积比为50:50的磷酸盐缓冲液-甲醇为流动相B;

[0043] 检测波长:230nm;流速:0.8mL/min;柱温:35℃;进样量:10μL。

[0044] 在上述检测条件下,测得所述呋塞米粗品的纯度色谱图如图1所示,并计算得该呋塞米粗品的纯度为91.435%。

[0045] 下面以该呋塞米粗品为原料,结合实施例及附图对本发明提供的呋塞米的纯化方法进行说明。

[0046] 需要说明的是,本发明实施例中使用的呋塞米粗品仅为示例,而非对其进行限制,本领域技术人员应当理解,使用其他合成方式得到的呋塞米粗品同样能够按照本发明提供的呋塞米的纯化方法进行纯化,均属于本发明的保护范围。

[0047] 实施例1

[0048] 本实施例提供了一种呋塞米的纯化方法,包括如下步骤:

[0049] S1、在单口烧瓶中加入400mL的饱和NaHCO₃溶液,将50g呋塞米粗品分批缓慢加入NaHCO₃溶液中,在80℃加热搅拌30min,使呋塞米粗品溶清后,再加入2.5g活性炭,继续加热搅拌30min,趁热过滤;将滤液先在室温条件下搅拌3h,再置于冰浴条件下搅拌1h,使呋塞米钠盐完全从无机碱溶液中析出,对其进行过滤、干燥后,得到浅黄色固体,即为纯化的呋塞米钠盐。

[0050] S2、将步骤S1得到的所述纯化的呋塞米钠盐溶于300ml纯化水中,用无水乙酸调节其pH至4~5,先在室温条件下搅拌3h,使水解反应完全,生成的呋塞米开始析出;再将其置于冰浴条件下搅拌1h,使水解生成的呋塞米完全从酸液中析出,再对其进行过滤,将滤饼用纯化水洗涤后,干燥12h,得到白色固体,即为纯化的呋塞米。

[0051] 本实施例中,使用的呋塞米粗品为50g,得到的纯化的呋塞米质量为45.09g,可以计算得本实施例中呋塞米的收率为90.18%。

[0052] 再采用高效液相色谱仪对本实施例制得的纯化的呋塞米的纯度进行测定,按照与呋塞米粗品相同的检测条件,测得本实施例得到的纯化的呋塞米的纯度色谱图如图2所示,

将图2与图1对比,可以看出,大量杂质峰在纯化后消失,所得呋塞米纯度明显提高。同时,本实施例得到的纯化的呋塞米的纯度为99.931%,表明本实施例提供的方法能够有效对呋塞米进行纯化,并使呋塞米的纯度显著提高。

[0053] 实施例2~6

[0054] 实施例2~6分别提供了一种呋塞米的纯化方法,与实施例1相比,不同之处在于改变了步骤S1中使用的无机碱溶液和步骤S2中使用的酸液,其他步骤均与实施例1相同,在此不再赘述。实施例2~6中使用的无机碱溶液和酸液的种类如表1所示。

[0055] 表1实施例2~6中使用的无机碱溶液和酸液的种类

实施例	无机碱溶液	酸液
实施例2	饱和Na ₂ CO ₃ 溶液	无水乙酸
实施例3	40%的NaOH溶液	无水乙酸
实施例4	饱和NaHCO ₃ 溶液	盐酸(2mol/L)
实施例5	饱和NaHCO ₃ 溶液	硫酸(2mol/L)
实施例6	饱和KHCO ₃ 溶液	无水乙酸

[0057] 对实施例2~6得到的纯化的呋塞米的收率和纯度进行检测,结果如表2所示。

[0058] 表2实施例2~6得到的纯化的呋塞米的收率和纯度

实施例	收率 (%)	纯度 (%)
实施例 2	95.70	99.953
实施例 3	89.56	99.928
实施例 4	92.42	99.931
实施例 5	95.24	99.918
实施例 6	92.08	99.929

[0061] 由表2可以看出,使用不同种类无机碱溶液和酸液都能够对呋塞米粗品进行纯化,且得到的纯化的呋塞米的收率均高于89.5%,纯度均高于99.9%。其中,使用饱和溶液作为无机碱溶液时得到的呋塞米的收率较高,主要是由于步骤S1中得到的呋塞米钠盐在饱和溶液中更容易完全析出,从而提高呋塞米的收率。

[0062] 因此,本发明提供的呋塞米的纯化方法显著提高呋塞米的收率和纯度,并能够根据实际需要选择无机碱溶液和酸液,灵活性较大,适用范围更广,能够满足实际应用的需求。

[0063] 实施例7~8

[0064] 实施例7~8分别提供了一种呋塞米的纯化方法,与实施例1相比,不同之处在于改变了步骤S1中无机碱溶液的体积与呋塞米粗品的质量之比,其他步骤均与实施例1相同,在此不再赘述。实施例1与实施例7~8中无机碱溶液的体积与呋塞米粗品的质量之比如表3所示。

[0065] 表3实施例1与实施例7~8的步骤S1中无机碱溶液的体积与呋塞米粗品的质量之比

[0066]	实施例	无机碱溶液的体积与呋塞米粗品的质量之比
	实施例1	8mL:1g
	实施例7	10mL:1g
	实施例8	12mL:1g

[0067] 对实施例7~8得到的纯化的呋塞米的收率和纯度进行检测,并与实施例1进行对比,结果如表4所示。

[0068] 表4实施例1及实施例7~8得到的纯化的呋塞米的收率和纯度

	实施例	收率 (%)	纯度 (%)
[0069]	实施例 1	90.18	99.931
	实施例 7	91.94	99.952
[0070]	实施例 8	90.42	99.987

[0071] 由表4可以看出,实施例7~8得到的纯化的呋塞米均具有较高的收率和纯度,能够满足实际应用的需求。将实施例7~8与实施例1对比,可以看出,当呋塞米粗品用量一定时,由于呋塞米几乎不溶于水,增加无机碱溶液的用量,能够保持收率基本不变,同时呋塞米的纯度能够比实施例1略微提高。若持续增加无机碱溶液的用量,对呋塞米纯度的改善很小,反而会增加成本。因此,综合纯化成本及纯化效果,本发明优选无机碱溶液的体积与呋塞米粗品的质量之比为(8~12)mL:1g,在此条件下纯化得到的呋塞米能够同时具有较高的收率和纯度。

[0072] 对比例1

[0073] 对比例1提供了一种呋塞米的纯化方法,与实施例1相比,不同之处在于步骤S1中将400mL的饱和NaHCO₃溶液替换为200mL无水乙醇与200mL饱和NaHCO₃溶液的混合溶液,其他步骤均与实施例1相同,在此不再赘述。

[0074] 对对比例1得到的纯化的呋塞米的收率和纯度进行检测,并与实施例1进行对比,结果如表5所示。

[0075] 表5实施例1及对比例1得到的纯化的呋塞米的收率和纯度

[0076]	实施例	收率 (%)	纯度 (%)
	实施例1	90.18	99.931
	对比例1	72.64	98.823

[0077] 由表5可以看出,对比例1中使用了乙醇作为溶剂,尽管能够稍微提高溶剂速率,但由于呋塞米能够微溶于乙醇,导致最终得到的纯化的呋塞米收率较低;同时,由于呋塞米苯环上的羧基能够与乙醇发生反应,从而引入杂质,导致最终得到的纯化的呋塞米纯度较低。因此,本发明中未使用乙醇或其他有机溶剂,不仅能够简化纯化步骤,还能够有效提高呋塞米的纯度和收率。

[0078] 对比例2

[0079] 对比例2提供了一种呋塞米的纯化方法,与实施例1相比,不同之处在于步骤S1中加入活性炭加热搅拌并趁热过滤后,未在室温及冰浴条件下搅拌使呋塞米钠盐析出,便直

接实施步骤S2中的用无水乙酸调节pH至4~5,其他步骤均与实施例1相同,在此不再赘述。

[0080] 对对比例2得到的纯化的呋塞米的收率和纯度进行检测,并与实施例1进行对比,结果如表6所示。

[0081] 表6实施例1及对比例2得到的纯化的呋塞米的收率和纯度

实施例	收率 (%)	纯度 (%)
实施例1	90.18	99.931
对比例2	88.79	96.732

[0083] 由表6可以看出,对比例2未在步骤S1中进行重结晶,而是在溶解、脱色后进行简单过滤,步骤S1中得到的呋塞米钠盐溶液中仍含有大量杂质,从而导致对比例2得到的纯化的呋塞米的纯度明显低于实施例1得到的纯化的呋塞米。因此,本发明中通过对活性炭脱色过滤后得到的滤液进行重结晶,能够利用温度的变化降低呋塞米盐在无机碱溶液中的溶解度,从而促使呋塞米盐从无机碱溶液中充分结晶析出,再次过滤后则能够有效滤除呋塞米盐溶液中的杂质,从而使最终得到的呋塞米的纯度显著提高。

[0084] 需要说明的是,本领域技术人员应当理解,在本发明提供的呋塞米的纯化方法中,使用的无机碱溶液中的无机碱可以是碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾中的任意一种;使用的酸液可以是乙酸、硫酸、磷酸、硝酸中的一种或几种混合,均属于本发明的保护范围。

[0085] 综上所述,本发明通过将呋塞米粗品置于无机碱溶液中,充分反应生成呋塞米盐,经脱色、过滤后,对滤液进行重结晶处理,能够得到纯化的呋塞米盐;再通过将所述纯化的呋塞米盐溶于纯化水中,用酸液调节其pH至酸性条件,充分水解析晶后,经过滤、干燥,能够得到纯化的呋塞米。通过上述方式,本发明能够仅通过简单的成盐、水解步骤对呋塞米粗品进行纯化,并在不使用有机溶剂的条件下进行重结晶,从而显著提高呋塞米的纯度及产率。同时,本发明提供的呋塞米的纯化方法工艺简单、易于实施,适合工业化大规模生产,能够有效提高生产效率,具有较好的应用前景。

[0086] 以上所述仅用以说明本发明的技术方案,而非对其进行限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;凡是利用本发明说明书及附图内容所作的等效结构或等效流程变换,或直接或间接运用在其他相关的技术领域,均同理包括在本发明的专利保护范围内。

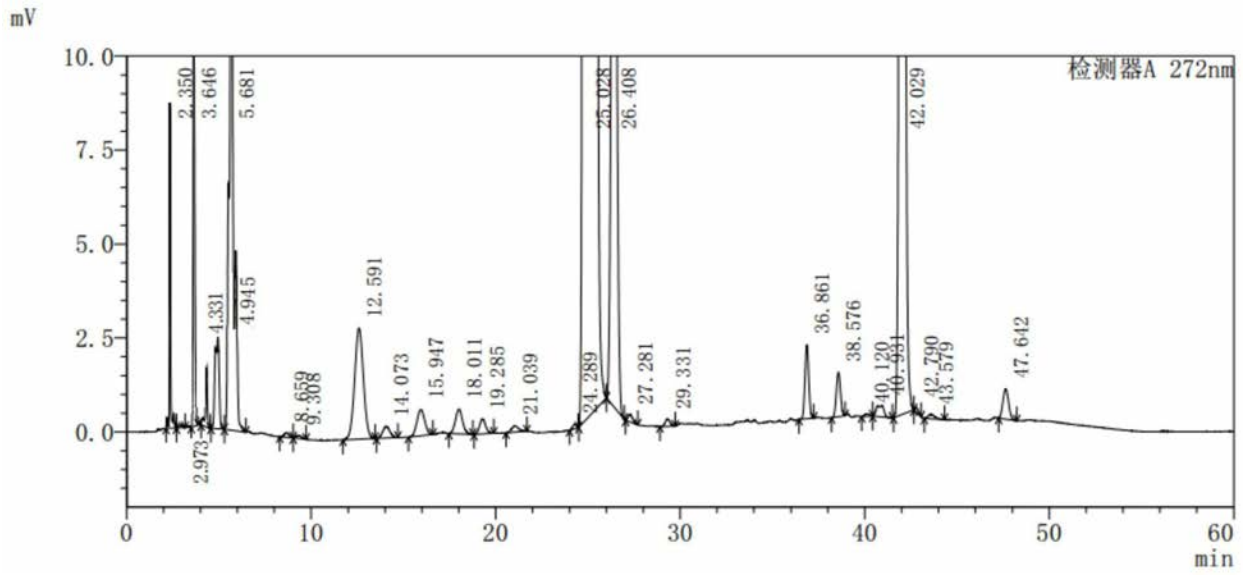


图1

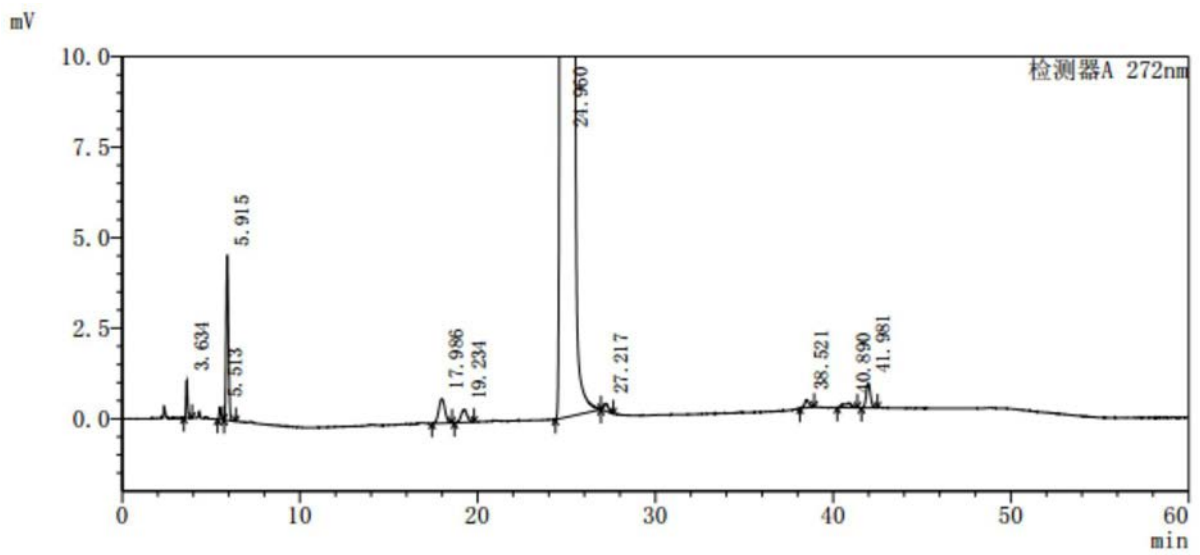


图2