

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810146537.3

[51] Int. Cl.
C07F 9/165 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 22 日

[11] 公开号 CN 101412732A

[22] 申请日 2008.9.2

[21] 申请号 200810146537.3

[71] 申请人 大连美罗药业股份有限公司

地址 116023 辽宁省大连市高新技术园区七
贤岭敬贤街 29 号

共同申请人 大连理工大学

[72] 发明人 孟庆伟 苗蔚荣 宫 斌 廉明明
张成海 陈祥麟 董述祥

权利要求书 8 页 说明书 15 页 附图 6 页

[54] 发明名称

三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸高纯稳定
晶体及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及化学合成领域，涉及三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸(氨磷汀)稳定晶体及其制备方法。该方法步骤如下：步骤 1：将 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐与硫代磷酸钠按 1.01~1.2:1.0 的摩尔比例溶解于水中，加入极性非质子溶剂作为促进剂，在 10~40℃ 反应；反应后，直接冷却析出三水合氨磷汀粗品；步骤 2：将步骤 1 得到的三水合氨磷汀粗品进行第一次重结晶提纯，将其溶解于水中，然后用甲醇析出，得到无结晶水氨磷汀；步骤 3：将步骤 2 得到的无结晶水氨磷汀进行第二次重结晶提纯，将其溶解于水中，并用活性炭脱色，然后用乙醇析出三水合氨磷汀晶体。该晶体纯度≥99.5%，硫醇含量≤0.1%，其他有关物质≤0.1%，产品稳定，适合规模化生产。

1、一种三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体,其特征是,其纯度 $\geq 99.5\%$, 硫醇含量 $\leq 0.1\%$, 其它杂质 $\leq 0.1\%$; 在管压 40KV, 管流 100mA, Cu 靶 K α , 测试角度 $4-60^\circ$, $6^\circ/\text{min}$, 防扩散狭缝 1° , 防漫反射狭缝: 1° , 接收狭缝 0.15mm, 该晶体的 X-射线粉末衍射图谱数据如下:

序号	d 值	I/I ₀
1	10.6 ~ 10.8	50~70
2	5.3 ~ 5.4	100
3	2.6 ~ 2.7	25~40
4	2.15 ~ 2.16	4~8
5	1.79 ~ 1.80	1~5

其中, d 为晶面间距, I/I₀ 为相对强度; 且该晶体

晶体体系: 斜方晶,

空间群: P2(1)2(1)2(1),

晶体参数: $a = 6.7582(3) \text{ \AA}$, $b = 8.4489(4) \text{ \AA}$, $c = 21.5220(11) \text{ \AA}$, 晶胞
体积 $v = 1228.89(10) \text{ \AA}^3$,

位置参数和温度因子参数如下:

原子	x	y	z	U(eq)
P(1)	2415(1)	5105(1)	907(1)	21(1)
S(1)	3808(1)	5774(1)	1744(1)	33(1)

O(3)	635(2)	6190(2)	880(1)	34(1)
N(2)	2646(2)	-1329(3)	-13(1)	28(1)
O(2)	1914(2)	3360(2)	969(1)	29(1)
O(1)	3863(2)	5403(2)	385(1)	33(1)
N(1)	5491(2)	2031(3)	1292(1)	25(1)
C(1)	6162(3)	4709(3)	1721(1)	33(1)
C(2)	6046(3)	2961(3)	1851(1)	32(1)
C(3)	5365(3)	304(3)	1413(1)	30(1)
C(4)	5009(3)	-610(3)	818(1)	29(1)
C(5)	2983(3)	-304(3)	538(1)	29(1)
O(3W)	-1449(2)	2254(3)	443(1)	43(1)
O(2W)	950(4)	1630(3)	2058(1)	51(1)
O(1W)	-281(4)	8430(3)	1827(1)	56(1)

DS1 的键长和键角如下:

P(1)-O(1)	1.5115(17)
P(1)-O(3)	1.5134(16)
P(1)-O(2)	1.519(2)
P(1)-S(1)	2.1109(7)
S(1)-C(1)	1.828(2)
N(2)-C(5)	1.485(3)
N(2)-H(2A)	0.8600

N(2)-H(2B)	0.8600
O(2)-H(2C)	0.8200
O(1)-H(1A)	0.8200
N(1)-C(3)	1.485(3)
N(1)-C(2)	1.487(3)
N(1)-H(1B)	0.8600
C(1)-C(2)	1.506(4)
C(1)-H(1C)	0.9700
C(1)-H(1D)	0.9700
C(2)-H(2D)	0.9700
C(2)-H(2E)	0.9700
C(3)-C(4)	1.514(4)
C(3)-H(3B)	0.9700
C(3)-H(3C)	0.9700
C(4)-C(5)	1.518(3)
C(4)-H(4A)	0.9700
C(4)-H(4B)	0.9700
C(5)-H(5A)	0.9700
C(5)-H(5B)	0.9700
O(1)-P(1)-O(3)	112.63(11)
O(1)-P(1)-O(2)	111.82(11)
O(3)-P(1)-O(2)	114.50(10)
O(1)-P(1)-S(1)	107.54(7)
O(3)-P(1)-S(1)	103.03(7)

O(2)-P(1)-S(1)	106.49(7)
C(1)-S(1)-P(1)	103.47(8)
C(5)-N(2)-H(2A)	120.0
C(5)-N(2)-H(2B)	120.0
H(2A)-N(2)-H(2B)	120.0
P(1)-O(2)-H(2C)	109.5
P(1)-O(1)-H(1A)	109.5
C(3)-N(1)-C(2)	113.03(19)
C(3)-N(1)-H(1B)	123.5
C(2)-N(1)-H(1B)	123.5
C(2)-C(1)-S(1)	115.62(17)
C(2)-C(1)-H(1C)	108.4
S(1)-C(1)-H(1C)	108.4
C(2)-C(1)-H(1D)	108.4
S(1)-C(1)-H(1D)	108.4
H(1C)-C(1)-H(1D)	107.4
N(1)-C(2)-C(1)	112.4(2)
N(1)-C(2)-H(2D)	109.1
C(1)-C(2)-H(2D)	109.1
N(1)-C(2)-H(2E)	109.1
C(1)-C(2)-H(2E)	109.1
H(2D)-C(2)-H(2E)	107.9
N(1)-C(3)-C(4)	111.2(2)
N(1)-C(3)-H(3B)	109.4
C(4)-C(3)-H(3B)	109.4

N(1)-C(3)-H(3C)	109.4
C(4)-C(3)-H(3C)	109.4
H(3B)-C(3)-H(3C)	108.0
C(3)-C(4)-C(5)	113.11(19)
C(3)-C(4)-H(4A)	109.0
C(5)-C(4)-H(4A)	109.0
C(3)-C(4)-H(4B)	109.0
C(5)-C(4)-H(4B)	109.0
H(4A)-C(4)-H(4B)	107.8
N(2)-C(5)-C(4)	110.87(19)
N(2)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
N(2)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.1

2、一种权利要求 1 所述的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体的制备方法，其特征是，该方法步骤如下：

步骤 1：将反应物 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐与硫代磷酸钠按 1.01~1.2 : 1.0 的摩尔比例溶解于水中，加入极性非质子溶剂作为促进剂，在 10~40℃反应；反应后，直接冷却析出粗产品三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品；

步骤 2：将步骤 1 得到的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品进行第一次重结晶提纯，将三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品

溶解于水中，然后用甲醇析出，得到无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体；

步骤 3：将步骤 2 得到的无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体进行第二次重结晶提纯，将无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体溶解于水中，并用活性炭脱色，然后用乙醇析出三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体；

其中所用水为纯水或去离子水。

3、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征是，在所述步骤 1 中，反应物 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐与硫代磷酸钠按 1.03~1.10 : 1.0 的摩尔比例置于水中搅拌溶解；溶解所用的水重量是 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐加入量的 1.3~3.8 倍；溶解温度范围 10~40℃；所述的极性非质子溶剂为二甲基亚砜，二甲基亚砜的加入量是 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐加入重量的 1.0~2.8 倍；反应温度控制在 10~40℃；反应过程中用硝酸银溶液检验反应溶液，至无黑色沉淀析出；反应结束后，将反应产物溶液直接降温冷却至-15℃~10℃，维持 2~24 小时，过滤得三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品。

4、如权利要求 3 所述的制备方法，其特征是，在所述步骤 1 中，反应物 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐与硫代磷酸钠按 1.03~1.10 : 1.0 的摩尔比例置于水中搅拌溶解；溶解所用的水重量是 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐加入量的 1.7~2.5 倍；溶解温度范围 10~40℃；所述的极性非质子溶剂为二甲基亚砜，二甲基亚砜的加入量是 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐加入重量的 1.0~2.8 倍；反应温度控制在 15~25℃；反应过程中用硝酸银溶液检验反应溶液，至无黑色沉淀析出；反应结束后，将

反应产物溶液直接降温冷却至 $-10^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$ ，维持 2~24 小时，过滤得三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品。

5、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征是，在所述步骤 2 中，用纯水溶解步骤 1 制备的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品，纯水用量是三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品重量的 1.0~6.0 倍；溶解温度 $15\sim 45^{\circ}\text{C}$ ；溶解后，加入甲醇，甲醇加入重量是加纯水量的 0.1~0.8 倍；降温至 $20^{\circ}\text{C}\sim 15^{\circ}\text{C}$ ，析出无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体。

6、如权利要求 5 所述的制备方法，其特征是，在所述步骤 2 中，用纯水溶解步骤 1 制备的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品，纯水用量是三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体粗品重量的 2.5~4.5 倍；溶解温度 $15\sim 45^{\circ}\text{C}$ ；溶解后，加入甲醇，甲醇加入重量是加纯水量的 0.2~0.6 倍；降温至 $8^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$ ，维持 18 小时，析出无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体。

7、如权利要求 5 或 6 所述的制备方法，其特征是，在所述步骤 2 中，还包括活性炭脱色。

8、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征是，在所述步骤 3 中，用纯水溶解步骤 2 制备的无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体，用水量是加入无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体重量的 1.0~6.0 倍；溶解温度 $15\sim 45^{\circ}\text{C}$ ；并加入活性炭进行脱色，搅拌，然后过滤；向所得滤液中加入乙醇，乙醇加入重量是所加入纯水量的 0.05~0.4 倍；降温至 $20^{\circ}\text{C}\sim 15^{\circ}\text{C}$ ，析出含三个结晶水的 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体。

9、如权利要求 8 所述的制备方法，其特征是，在所述步骤 3 中，用纯水溶解步骤 2 制备的无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体，用水量是

加入无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体重量的 2.5~4.5 倍; 溶解温度 15~45℃; 并加入无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体重量的 0.1~1.5% 的活性炭进行脱色, 搅拌 15 分钟以上, 然后过滤; 向所得滤液中加入乙醇, 乙醇加入重量是所加入纯水量的 0.1~0.3 倍; 降温至 8℃~-5℃, 维持 18 小时, 析出含三个结晶水的 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体。

10、如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征是, 在步骤 3 之后, 该方法还包括对析出的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体进行过滤、洗涤和干燥。

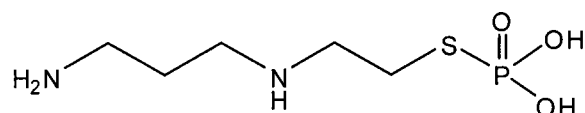
三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸高纯稳定晶体及其制备方法

技术领域

本发明涉及化学合成领域，更具体而言，涉及一种泛细胞保护剂三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸（又名：氨磷汀）高纯稳定晶体及其制备方法。

背景技术

3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸，商品名为氨磷汀（阿米福汀，amifostine，又称 WR-2721，Ethyol），其结构式为：



氨磷汀是 50 年代由美国军人从 4400 个化合物中筛选出来，代号为 WR2721，用作核辐射的保护剂。氨磷汀在体内经碱性磷酸酶（AKP）活化后脱去磷酸化基团，变为含游离巯基的活性代谢产物 H₂N-(CH₂)₃-NH-(CH₂)₂-SH，它可选择性地摄入正常组织细胞，清除氧自由基，从而修复损伤的分子。氨磷汀是广谱的细胞保护剂，临床前研究显示，氨磷汀几乎可以选择性地保护所有正常组织（除中枢神经系统以外），而对肿瘤组织无保护作用。另外，氨磷汀不会显著影响所服药物的治疗效果。美国 FDA 于 1996 年批准上市的细胞保护药，中国 SFDA 于 2001 年批准上市，商品名为氨磷汀，阿米福汀，Ethyol。

目前有关研究工作包括：

1) Piper 等（Piper 等，J. Med. Chem., 12, 236, 1969）用硫代磷酸钠与 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐反应，以 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）为极性非质子介质加速反应，但产物为无水氨磷汀，提纯后收率只有 30%。

2) Piper 等 (USP 3,892,824) 用硫代磷酸钠与 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐在 15~20℃ 下反应, 加入极性非质子介质 DMF 加速反应, 反应后向反应液中加入大量甲醇 (约为溶剂量 6.5 倍) 作沉降剂, 得到一水合氨磷汀, 提纯后收率 91%。

3) 李家明等 (李家明等, 安徽化工, 2, 2000) 用十二水硫代磷酸钠与 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐在 15~20℃ 下反应, 不加 DMF, 反应后直接加入沉降剂乙醇 (约为溶剂量 2 倍), 得到三水合氨磷汀, 收率 80%。

4) 童曾寿, 李鲁等 (药学学报, 16, 302, 1981; ZL200510114897) 用硫代磷酸钠与 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐等摩尔反应, 以二甲基亚砷 (DMSO) 为极性非质子介质, 低于 20℃ 条件下反应, 反应液加入溶剂量 1.6 倍的乙醇沉降出产物, 再用弱碱溶液溶解析出产物, 加入甲醇提纯得到无水氨磷汀, 收率 70%。

以上所述合成方法中, 都要向反应物溶液中加入大量的甲醇或乙醇沉降剂。所合成的产物也只进行了定性分析, 而对纯度、结晶性质和稳定性未能明确。而在实际应用中, 三水合氨磷汀纯度越高, 稳定性越好, 在制备和储存过程中变化十分小, 这样产品分解少, 产生不良副作用反应也就小。因此, 人们致力于开发出高纯稳定的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体。

发明内容

因此, 本发明的目的在于提供一种纯度高、稳定性好的氨磷汀晶体——三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体。

本发明的另一目的在于提供上述纯度高、稳定性好的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体的制备方法。

本发明人通过不懈的努力, 改进和优化了氨磷汀的合成和纯化工艺,

从而获得了一种高纯稳定的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体。在管压 40KV，管流 100mA，Cu 靶 $K\alpha$ ，测试角度 $4-60^\circ$ ， $6^\circ/\text{min}$ ，防扩散狭缝 1° ，防漫反射狭缝： 1° ，接收狭缝 0.15mm，该晶体的 X-射线粉末衍射图谱数据如下：

序号	d 值	I/I_0
1	10.6 ~ 10.8	50~70
2	5.3 ~ 5.4	100
3	2.6 ~ 2.7	25~40
4	2.15 ~ 2.16	4~8
5	1.79 ~ 1.80	1~5

其中 d 为晶面间距， I/I_0 为相对强度。

本发明提供上述三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体的制备方法，该方法步骤如下：

步骤 1：将反应物 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐与硫代磷酸钠按 1.01~1.2 : 1.0 的摩尔比例溶解于水中，加入极性非质子溶剂作为促进剂，在 $10-40^\circ\text{C}$ 反应；反应后，反应物溶液不用醇析，直接冷却析出粗产品三水合氨磷汀粗品；

步骤 2：将步骤 1 得到的三水合氨磷汀粗品进行第一次重结晶提纯，即将三水合氨磷汀粗品溶解于水中，然后用甲醇析出，得到无结晶水氨磷汀；

步骤 3：将步骤 2 得到的无结晶水氨磷汀进行第二次重结晶提纯，即将无结晶水氨磷汀溶解于水中，并用无结晶水氨磷汀重量的 0.1~1.5% 的活性炭脱色，然后用乙醇析出三水合氨磷汀晶体，其纯度 $\geq 99.5\%$ ，硫醇含量 $\leq 0.1\%$ ，其他有关物质含量 $\leq 0.1\%$ （按美国 USP29）。

在上述制备方法中，所用水为纯水或去离子水。

下面更具体地说明本发明的制备方法。

在所述步骤 1 中，反应物 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐与硫代磷酸钠按 1.01~1.20 : 1.0 的摩尔比例置于水中搅拌溶解，并优选 1.03~1.10 : 1.0；溶解所用的水重量是 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐加入量的 1.3~3.8 倍，并优选 1.7~2.5 倍；溶解温度范围 10~40℃；所述的极性非质子溶剂为二甲基亚砜，二甲基亚砜的加入量是 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐加入重量的 1.0~2.8 倍；反应温度控制在 10~40℃，并优选 15~25℃；反应过程中用硝酸银溶液检验反应溶液，至无黑色沉淀析出；反应结束后，将反应产物溶液直接降温冷却至 -15℃~10℃，优选 -10℃~5℃，维持 2~24 小时，过滤得三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸（氨磷汀）结晶粗品。

在所述步骤 2 中，即第一次重结晶提纯：用纯水溶解步骤 1 制备的三水合氨磷汀粗品，纯水用量是三水合氨磷汀粗品重量的 1.0~6.0 倍，并优选 2.5~4.5 倍；溶解温度 15~45℃；溶解后，加入甲醇，甲醇加入重量是加纯水量的 0.1~0.8 倍，并优选 0.2~0.6 倍；降温至 20℃~-15℃，优选温度范围为 8℃~-5℃，析出无结晶水氨磷汀。

在所述步骤 3 中，即第二次重结晶提纯：用纯水溶解步骤 2 制备的无结晶水氨磷汀，用水量是加入无结晶水氨磷汀重量的 1.0~6.0 倍，并优选 2.5~4.5 倍；溶解温度 15~45℃；并优选加入无结晶水氨磷汀重量的 0.1~1.5% 的活性炭进行脱色，搅拌 15 分钟以上，然后过滤；向所得滤液中加入乙醇，乙醇加入重量是所加入纯水量的 0.05~0.4 倍，并优选 0.1~0.3 倍；降温至 20℃~-15℃，优选温度范围为 8℃~-5℃，析出含三个结晶水的氨磷汀晶体。

然后按常规方法进行过滤、干燥。过滤后，用乙醇溶液洗涤晶体，真空干燥，得高纯稳定的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸（氨磷汀）结晶化合物。

按本发明方法得到的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸（氨磷汀）晶体，收率大于 65%，纯度 $\geq 99.5\%$ ，硫醇含量 $\leq 0.1\%$ ，其它杂质 $\leq 0.1\%$ ，其稳定性大大提高，从而副作用大大减少，可用于制备药物制剂用。

附图说明

图 1A 和图 1B 是本发明实施例 1 得到的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体的 XRPD 谱图和数据。

图 2A 和图 2B 是本发明实施例 2 得到的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体的 XRPD 谱图和数据。

图 3 是本发明实施例 1 和 2 得到的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体的 X 射线单晶衍射图。

图 4 和图 5 分别为实施例 1 和 2 得到的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体的电子显微镜照片，从图中清楚表明三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸是以晶体形式存在，并且是扁平状晶体。

具体实施方式

实施例 1 高纯稳定的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸的制备

步骤 1: 合成

在 50L 不锈钢反应釜中加入纯水 13.6kg，十二水硫代磷酸钠 19.2mol (7.6kg)，搅拌下加入 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐 19.8mol(6.8kg, 3%过量)，缓慢加入 11.0kg DMSO，同时维持反应温度不超过 25℃。滴加完 DMSO 后，用硝酸银溶液监测反应溶液，至无黑色沉淀析出，反应结束，将反应溶液降温至 0℃，每小时搅拌 5 分钟，维持 18 小时。离心过滤，得三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸粗品 6.1kg。

步骤 2: 第一次重结晶提纯

在 50L 不锈钢结晶釜中加入 22.0kg 纯水，加入上步制备的 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸粗品 6.1kg，在室温下溶解，加入活性炭 95.0g，室温下搅拌 15 分钟，过滤，母液中加入甲醇 8.7kg，通冷却水降温至 0℃，维持 18 小时，离心过滤，得一次重结晶精制无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸 4.8kg。

步骤 3: 第二次重结晶提纯

在 50L 不锈钢结晶釜中加入 20.0kg 纯水，加入第一次重结晶得到的无结晶水 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸 4.8kg，在室温下搅拌溶解，加入活性炭 75.0g，室温下搅拌 15 分钟，过滤，母液中加入乙醇 3.2kg，通冷却水降温至 0℃，维持 18 小时，离心过滤，30℃真空干燥，得三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸 3.6kg。采用 HPLC 法（按美国 29 版药典方法）分析，纯度 99.81%，硫醇含量 0.021%，其他有关物质 0.078%。

采用 D/MAX-2400 X 射线衍射仪，在管压 40KV，管流 100mA，Cu 靶 K α ，测试角度 4-60°，6°/min，防扩散狭缝 1°，防漫反射狭缝：1°，接收狭缝 0.15mm，测得该晶体 X-射线粉末衍射图如图 1A 和图 1B 所示。

图 4 为该实施例得到的晶体的电子显微镜照片，从图中清楚表明三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸是以晶体形式存在，并且是扁平片状晶体。

实施例 2 高纯稳定的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸的制备

步骤 1: 合成

在 50L 不锈钢反应釜中加入纯水 13.6kg，十二水硫代磷酸钠 19.2mol (7.6kg)，搅拌下加入 N-(2-溴乙基)-1,3-丙二胺双氢溴酸盐 19.5mol(6.7kg, 2%过量)，搅拌溶解，缓慢加入 11.0kgDMSO，同时维持反应温度不超过 25℃，用硝酸银溶液监测反应溶液，至无黑色沉淀析出，反应结束，将反应溶液降温至 0℃，每小时搅拌 5 分钟，维持 18 小时，离心过滤，得 3-氨

基丙基胺乙基硫代磷酸固体 6.0kg。

步骤 2: 第一次重结晶提纯

在 50L 不锈钢结晶釜中加入 22.0kg 纯水, 加入合成的 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸粗品 6.0kg, 在室温下搅拌溶解, 加入活性炭 95.0g, 室温下搅拌 15 分钟, 过滤, 母液中加入甲醇 8.7kg, 通冷却水降温至 0℃, 维持 18 小时, 离心过滤, 得白色固体 4.8kg。

步骤 3: 第二次重结晶提纯

在 50L 不锈钢结晶釜中加入 20.0kg 纯水, 加入第一次重结晶提纯的 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸粗品 4.8kg, 在室温搅拌下溶解, 加入活性炭 75.0g, 室温下搅拌 15 分钟, 过滤, 母液中加入乙醇 3.2 kg, 通冷却水降温至 0℃, 维持 18 小时, 离心过滤, 30℃真空干燥, 得三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸 3.5kg。分析纯度 99.85%, 硫醇含量 0.020%, 其他有关物质 0.071%。

采用 D/MAX-2400 X 射线衍射仪, 在管压 40KV, 管流 100mA, Cu 靶 K α , 测试角度 4-60°, 6°/min, 防扩散狭缝 1°, 防漫反射狭缝: 1°, 接收狭缝 0.15mm, 测得该晶体 X-射线粉末衍射图如图 2A 和图 2B 所示。

图 5 为该实施例得到的晶体的产品电子显微镜照片, 从图中清楚表明三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸是以晶体形式存在, 并且是扁平片状晶体。

实施例 3 高纯三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体纯度

表 1 给出了本发明方法制备的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体与市场上氨磷汀含量及有关物质含量的对比:

序号	厂家和批号	含量	硫醇	二硫	其它
1	市场 (07301)	99.01	0.55	0.19	0.23
2	市场 (07313)	98.99	0.55	0.22	0.24
3	实施例 1	99.81	0.021	0.0	0.078
4	实施例 2	99.85	0.020	0.0	0.071

从表 1 中可以看出, 本发明制备的三水合氨磷汀晶体的含量要高于市场购置的三水合氨磷汀, 同时有关物质硫醇、二硫化合物及其它有关物质都大大低于目前市场购置的产品。

实施例 4 高纯三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸的稳定性试验

在实施例 1 中所述方法制得的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体密封的 10mL 西林瓶中, 处于 40 °C 下保存至 8 星期, 在稳定试验周期结束后, 测试小瓶中结晶氨磷汀的水含量、硫醇含量和氨磷汀含量, 水含量由卡尔费休滴定法测定。由于氨磷汀在稳定试验条件下可生成[2-[3-氨基]氨基]乙硫醇和磷酸, 所以测定该硫醇的含量可表示氨磷汀稳定性。硫醇和氨磷汀含量的分析检测方法按 USP29 (美国 29 版药典方法)。

按照中国药典 2005 版二部附录 XI X C 药物稳定性试验指导原则, 对用本发明方法合成的三水合氨磷汀的稳定性进行考察。分别取三批样品进行加速试验, 实验结果见表 2:

表 2. 三水合氨磷汀加速试验考察结果

批号	时间	澄清度	pH 值	水份 (%)	硫醇 (%)	有关物质 (%)	含量 (%)
20060102T	0 月	符合规定	7.07	20.28	0.021	0.07	99.88
	3 月	符合规定	7.13	20.23	0.038	0.08	99.41
	6 月	符合规定	7.13	20.32	0.053	0.08	100.11
20060103T	0 月	符合规定	7.05	20.35	0.018	0.08	100.70
	3 月	符合规定	7.06	20.33	0.029	0.07	100.13
	6 月	符合规定	7.03	19.88	0.045	0.07	101.11
20060104T	0 月	符合规定	7.05	20.52	0.026	0.08	100.78
	3 月	符合规定	7.08	20.36	0.036	0.06	99.64
	6 月	符合规定	7.04	20.70	0.048	0.07	100.34

用同样的条件对按文献制备的无结晶水氨磷汀原料进行加速试验，其结果见表 3。

表 3. 无结晶水氨磷汀原料主体纯度加速试验考察结果

批号	时间	澄清度	pH 值	水份 (%)	含量 (%)
060402101C	0 天	符合规定	6.97	2.2	99.83
	7 天	符合规定	7.01	2.5	95.37
	15 天	符合规定	6.87	2.9	92.97
060402101D	0 天	符合规定	7.01	3.1	99.83
	7 天	符合规定	6.96	2.9	96.50
	15 天	符合规定	6.83	3.2	91.70

加速试验结果表明, 本发明方法合成的三水合氨磷汀加速实验 6 个月时, 各项考察指标均符合标准规定。稳定性比无结晶的氨磷汀稳定性具有较大提高。

以上结果表明, 本发明方法合成的三水合氨磷汀热稳定性好, 可以在 4℃ 下较长时间保存。

实施例 5 本发明实施例 1 和 2 制备的三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体结构测定

三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸的晶体结构已被测定。在室温下用钼辐射完成晶体测量, 单位晶胞的测定和数据的收集。

结构由直接方法求解并经全矩阵最小二乘法和傅立叶差分法精确。所有非氢原子各向异性地准确, 连接至氮和水的氧原子的氢原子由傅立叶差分图定位并各向同性地精确。

化合物的手性空间群 P2₁:2₁:2 中晶化, 三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体结构图如附图 3 所示。所用仪器 CCD X 射线单晶衍射仪, 型号 Bruker Smart APEXII 型。

表 4. 三水合 3-氨基丙基胺乙基硫代磷酸晶体 X-单晶衍射数据

经验式	C ₅ H ₂₁ N ₂ O ₆ P S
分子式质量	268.27
晶体颜色, 晶型	无色, 扁平针状
测试温度	273(2) K
测试波长	0.71073 Å
晶体体系	斜方晶
空间群	P2 ₁ (1)2 ₁ (1)2 ₁ (1)
晶体参数	a = 6.7582(3) Å
	b = 8.4489(4) Å
	c = 21.5220(11) Å
	V = 1228.89(10) Å ³
Z 值	4
密度 D _{calc}	1.417 mg / m ³
吸收系数	0.405 mm ⁻¹
单胞中电子数目 F(000)	552
晶体尺寸	0.70 x 0.30 x 0.20 mm
数据采集的 θ 角范围	1.89 to 35.70 deg.

最小最大衍射指标	$-10 \leq h \leq 3$
	$-11 \leq k \leq 11$
	$-29 \leq l \leq 29$
收集衍射点数目/独立衍射点	8577 / 3608 [R(int) = 0.0241]
$\theta = 35.7$ 的完成率	69.0 %
吸收校正方法	experiential
精修方法	对 F^2 进行全矩阵最小二乘
精修衍射点数/约束条件数/精修参数数目	3608 / 0 / 137
对 F^2 的吻合度	1.070
最终 R 因子 (最终偏离因子) [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0430$, $wR_2 = 0.1279$
R 因子(全部数据):	$R_1 = 0.0464$, $wR_2 = 0.1313$
绝对结构参数	-0.02 (10)
消光系数	0.004 (3)
在终差分图中最大峰	$0.479 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$
在终差分图中最大峰	$-0.487 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

表 5. 位置参数和温度因子参数

原子	x	y	z	U(eq)
P(1)	2415(1)	5105(1)	907(1)	21(1)
S(1)	3808(1)	5774(1)	1744(1)	33(1)
O(3)	635(2)	6190(2)	880(1)	34(1)
N(2)	2646(2)	-1329(3)	-13(1)	28(1)
O(2)	1914(2)	3360(2)	969(1)	29(1)
O(1)	3863(2)	5403(2)	385(1)	33(1)
N(1)	5491(2)	2031(3)	1292(1)	25(1)
C(1)	6162(3)	4709(3)	1721(1)	33(1)
C(2)	6046(3)	2961(3)	1851(1)	32(1)
C(3)	5365(3)	304(3)	1413(1)	30(1)

C(4)	5009(3)	-610(3)	818(1)	29(1)
C(5)	2983(3)	-304(3)	538(1)	29(1)
O(3W)	-1449(2)	2254(3)	443(1)	43(1)
O(2W)	950(4)	1630(3)	2058(1)	51(1)
O(1W)	-281(4)	8430(3)	1827(1)	56(1)

表 6. DS1 的键长和键角

P(1)-O(1)	1.5115(17)
P(1)-O(3)	1.5134(16)
P(1)-O(2)	1.519(2)
P(1)-S(1)	2.1109(7)
S(1)-C(1)	1.828(2)
N(2)-C(5)	1.485(3)
N(2)-H(2A)	0.8600
N(2)-H(2B)	0.8600
O(2)-H(2C)	0.8200
O(1)-H(1A)	0.8200
N(1)-C(3)	1.485(3)
N(1)-C(2)	1.487(3)
N(1)-H(1B)	0.8600
C(1)-C(2)	1.506(4)
C(1)-H(1C)	0.9700

C(1)-H(1D)	0.9700
C(2)-H(2D)	0.9700
C(2)-H(2E)	0.9700
C(3)-C(4)	1.514(4)
C(3)-H(3B)	0.9700
C(3)-H(3C)	0.9700
C(4)-C(5)	1.518(3)
C(4)-H(4A)	0.9700
C(4)-H(4B)	0.9700
C(5)-H(5A)	0.9700
C(5)-H(5B)	0.9700
O(1)-P(1)-O(3)	112.63(11)
O(1)-P(1)-O(2)	111.82(11)
O(3)-P(1)-O(2)	114.50(10)
O(1)-P(1)-S(1)	107.54(7)
O(3)-P(1)-S(1)	103.03(7)
O(2)-P(1)-S(1)	106.49(7)
C(1)-S(1)-P(1)	103.47(8)
C(5)-N(2)-H(2A)	120.0
C(5)-N(2)-H(2B)	120.0
H(2A)-N(2)-H(2B)	120.0
P(1)-O(2)-H(2C)	109.5
P(1)-O(1)-H(1A)	109.5
C(3)-N(1)-C(2)	113.03(19)

C(3)-N(1)-H(1B)	123.5
C(2)-N(1)-H(1B)	123.5
C(2)-C(1)-S(1)	115.62(17)
C(2)-C(1)-H(1C)	108.4
S(1)-C(1)-H(1C)	108.4
C(2)-C(1)-H(1D)	108.4
S(1)-C(1)-H(1D)	108.4
H(1C)-C(1)-H(1D)	107.4
N(1)-C(2)-C(1)	112.4(2)
N(1)-C(2)-H(2D)	109.1
C(1)-C(2)-H(2D)	109.1
N(1)-C(2)-H(2E)	109.1
C(1)-C(2)-H(2E)	109.1
H(2D)-C(2)-H(2E)	107.9
N(1)-C(3)-C(4)	111.2(2)
N(1)-C(3)-H(3B)	109.4
C(4)-C(3)-H(3B)	109.4
N(1)-C(3)-H(3C)	109.4
C(4)-C(3)-H(3C)	109.4
H(3B)-C(3)-H(3C)	108.0
C(3)-C(4)-C(5)	113.11(19)
C(3)-C(4)-H(4A)	109.0
C(5)-C(4)-H(4A)	109.0
C(3)-C(4)-H(4B)	109.0
C(5)-C(4)-H(4B)	109.0

H(4A)-C(4)-H(4B)	107.8
N(2)-C(5)-C(4)	110.87(19)
N(2)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
N(2)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.1

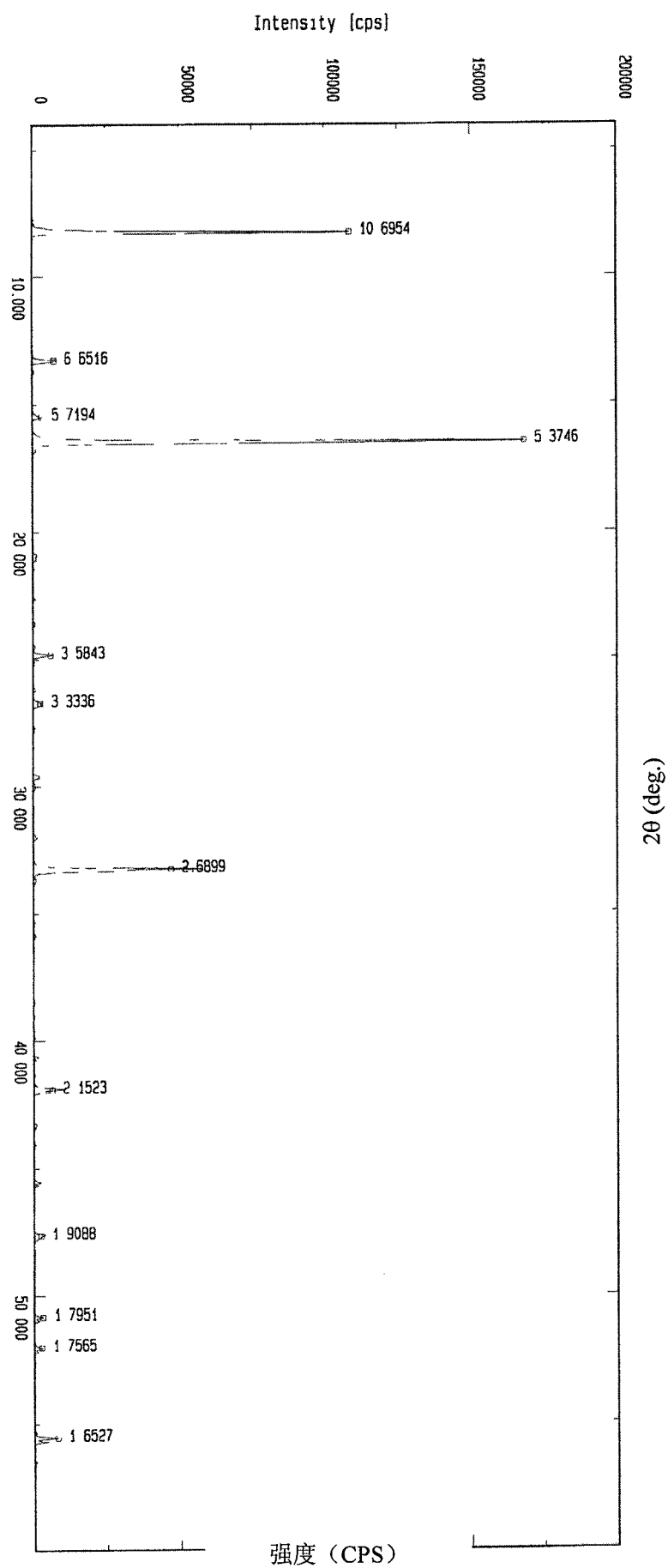


图 1A

峰序号	2 θ	FWHM	d 值	强度	I/I ₀
Peak No	2Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/I ₀
1	8 260	0 165	10 6954	108574	64
2	13 300	0 165	6 6516	7442	4
3	15 480	0 188	5 7194	3100	2
4	16 480	0 165	5 3746	168360	100
5	24 820	0 188	3 5843	6046	4
6	26 720	0 282	3 3336	2638	2
7	33 280	0 188	2 6899	47082	28
8	41 940	0 212	2 1523	6324	4
9	47 600	0 282	1 9088	2492	1
10	50 820	0 188	1 7951	3131	2
11	52 020	0 188	1 7565	2728	2
12	55 560	*****	1 6527	8062	5

图 1B

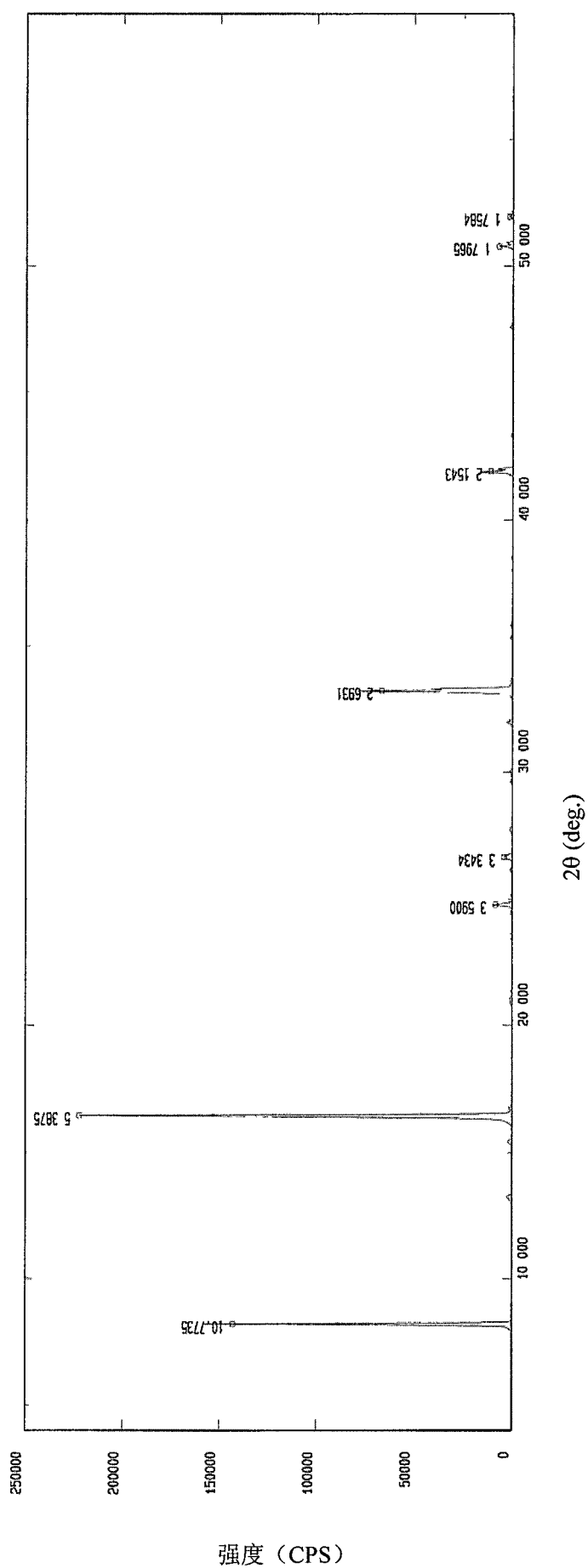


图 2A

峰序号	2 θ	FWHM	d 值	强度	I/I ₀
Peak No.	2Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/I ₀
1	8.200	0.165	10.7735	142940	64
2	16.440	0.165	5.3875	222196	100
3	24.780	0.188	3.5900	8694	4
4	26.640	0.212	3.3434	4311	2
5	33.240	0.188	2.6931	66905	30
6	41.900	0.188	2.1543	11399	5
7	50.780	0.188	1.7965	7335	3
8	51.960	0.188	1.7584	2110	1

图 2B

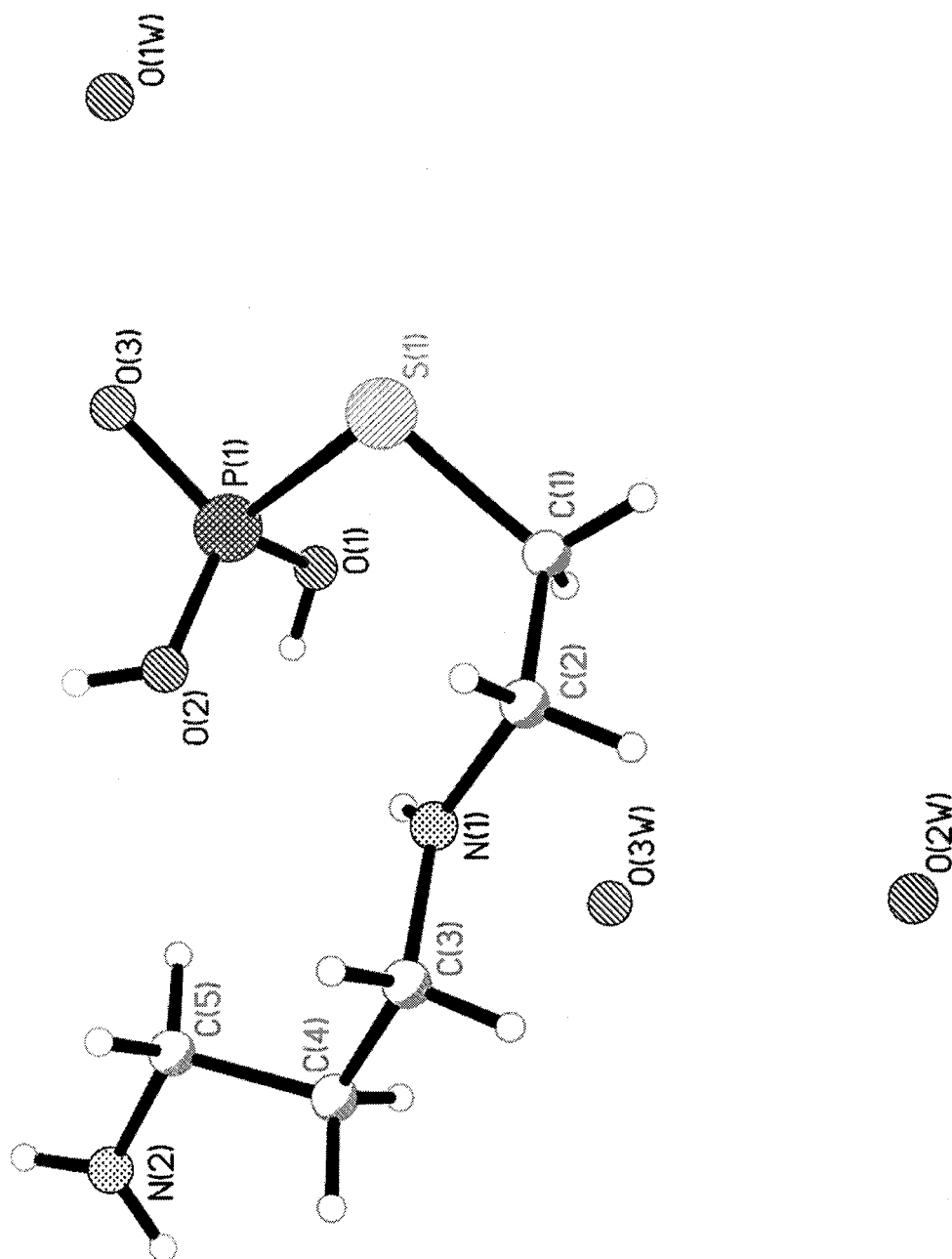


图 3

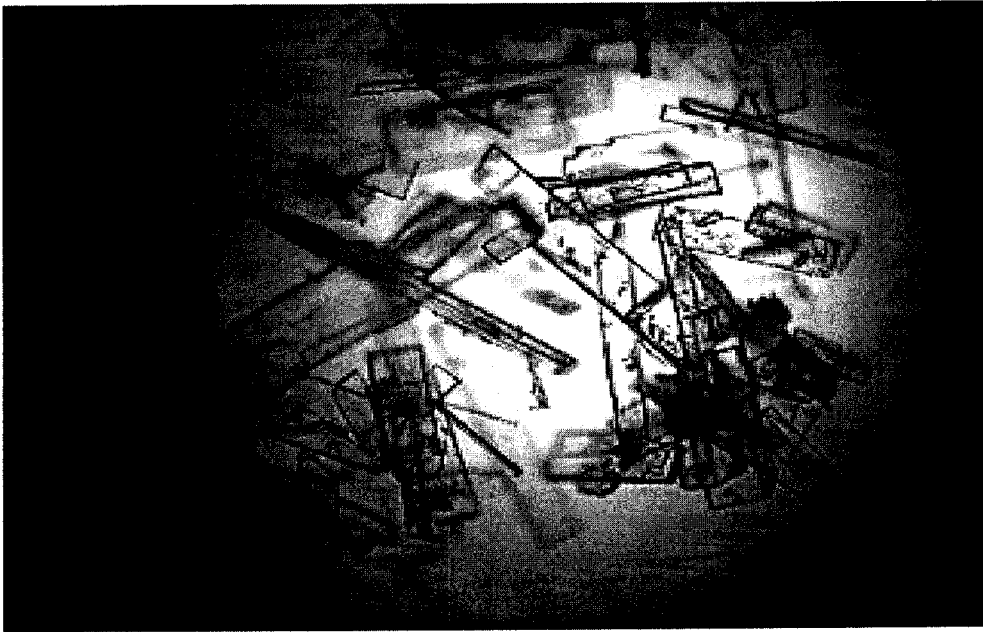


图 4

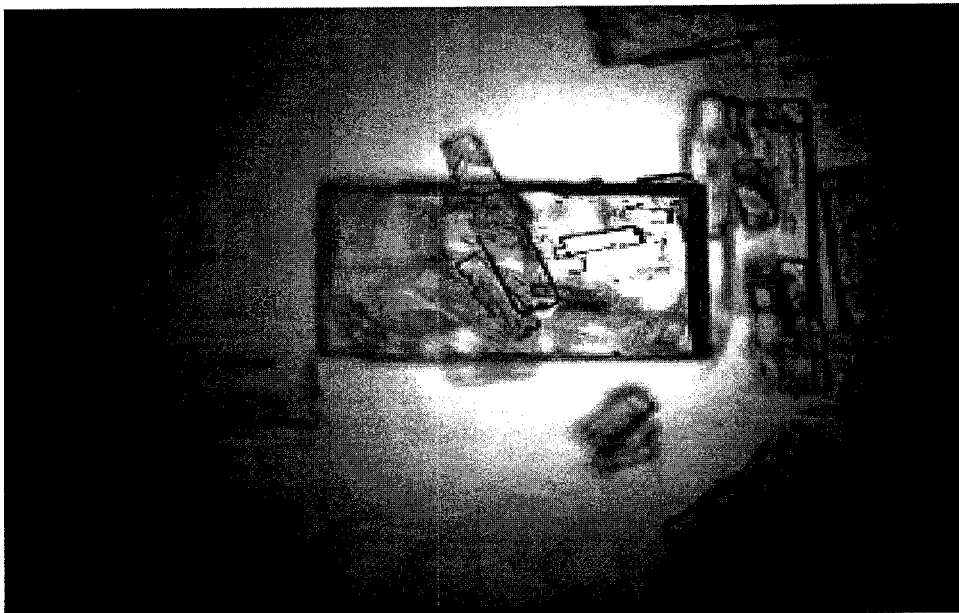


图 5