

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105646618 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 08

(21) 申请号 201610087766. 7

(22) 申请日 2016. 02. 17

(71) 申请人 浙江国邦药业有限公司

地址 312369 浙江省绍兴市上虞市杭州湾上
虞工业园区纬五路 6 号

(72) 发明人 付君平 马远 杨兵兵 胡淑珍
卢海旭 秦欣荣 王兆刚 邱家军

(74) 专利代理机构 绍兴市越兴专利事务所（普
通合伙） 33220

代理人 蒋卫东

(51) Int. Cl.

C07H 17/00(2006. 01)

C07H 1/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

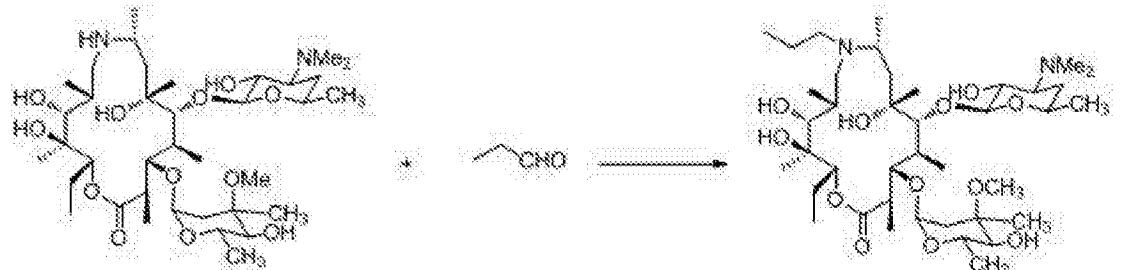
一种还原胺化制备加米霉素的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种还原胺化制备加米霉素的方
法，该方法以 9- 脱氧 -8a-8- 氮杂红霉素 A 和正丙
醛为原料，氢硅烷为还原剂，有机锡或无机锡为催
化剂，在溶剂中溶解，反应后处理纯化，而得到加
米霉素。本发明提供了合成加米霉素的新的选择
方案，与已有的合成方法因原料、试剂、合成及后
处理条件不同而具有相对优势。

1. 一种还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:以9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A和正丙醛为原料,氢硅烷为还原剂,有机锡或无机锡试剂为催化剂,在溶剂中溶解,经加热回流,后处理纯化,而得到加米霉素。

2. 如权利要求1所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于所述制备方法的反应式如下:



3. 如权利要求1所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:所述的氢硅烷为氢硅烷指苯硅烷、二乙基硅烷、三乙基硅烷、三氯硅烷、二乙氧基甲基硅烷或聚甲基氢硅氧烷。

4. 如权利要求3所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:所述的氢硅烷为聚甲基氢硅氧烷。

5. 如权利要求1所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:所述的有机锡试剂为二丁基二氯化锡、二丁基氧化锡或二丁基一氯锡氢,所述的无机锡试剂为二水合氯化亚锡。

6. 如权利要求1所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:所述催化剂相对于9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A的摩尔比为5%-50%。

7. 如权利要求6所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:所述催化剂相对于9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A的摩尔比为20%。

8. 如权利要求1所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:所述溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、四氢呋喃或正丙醛。

9. 如权利要求8所述还原胺化制备加米霉素的方法,其特征在于:所述的溶剂为正丙醛或甲醇。

一种还原胺化制备加米霉素的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种还原胺化制备加米霉素的方法,属于兽用抗菌素合成领域。

背景技术

[0002] 加米霉素(Gamithromycin)是法国梅里亚(Merial)开发的兽用抗菌素注射剂ZactranR的主要有效成分,分别于2007、2010和2011年被欧洲药品局、加拿大保健产品与食品管理局、美国食品与药品管理局批准用于防治溶血性曼氏杆菌、多杀性巴氏杆菌和睡眠嗜组织菌引起的牛呼吸道疾病(Bovine Respiratory Disease BRD)。(王忠,王小莺,鲍光明,刘平,王立奇,加米霉素的研究进展,中国兽医学报,2015,35(10),1708-1712。)加米霉素可单剂量皮下注射给药,用于防治牛的呼吸系统疾病,由于加米霉素具有在靶组织中较高的活性浓度,对呼吸系统疾病病原菌药效迅速且持久,而且具备动物专用、吸收迅速、一次给药全程治疗、超长的消除半衰期、生物利用度高、低残留、安全高效等优点,故加米霉素在畜牧业养殖生产中具有很广阔的应用前景。

[0003] 目前有关加米霉素的合成方法多以9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A为原料,不同之处在于最后一步引入丙基方式的不同。Mendes,Z等以红霉素6,10-亚胺醚为底物,经5%Pt/C催化,50bar氢气压力下还原后,直接加入丙醛,20bar氢气压力下还原胺化得到加米霉素,收率79.0%,产品纯度88.9%。(Mendes,Z.et al, Methods of synthesizing macrolide compounds,(Merial Limited),W02010/048486[P], 2010-04-29。)江志尧以9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A为底物,与溴代正丙烷反应,在7位氮上直接引入正丙基可得到含量为63.87%的加米霉素。(江志尧,加米霉素及中间体的合成与抑菌活性研究,[硕士学位论文],重庆大学,2010。)朱安国等公开了一种加米霉素的制备方法,该方法以9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A为底物,与丙醛反应,以氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠为还原剂,经还原胺化制备加米霉素。(朱安国,方明峰,刘权长,孔梅,吴连勇,一种加米霉素的制备方法,(齐鲁动物保健品有限公司),CN102516331A,2012-06-27。)王建等公开了一种加米霉素的制备方法其特征是以9-脱氧-8a-8-氮杂同型红霉素A为底物,与丙醛反应,以毗啶硼烷为还原剂,经还原胺化制备加米霉素。(王建,王勇,董泽新,程雪娇,余贵菊,焦晓军,王猛,焦伟丽,一种加米霉素的制备方法,(安徽中升药业有限公司),CN103554201A,2014-02-05。)

利用锡氢实现还原胺化一直被关注,早期多使用有机锡作为催化剂,如二丁基二氯化锡(Richard A, Wei X, Org. Lett., 2001,3(11),1745-1748.),二丁基一氯锡氢(Kato, H.; Shibata, I.; Yasaka, Y.; Tsunoi, S.; Yasuda, M.; Baba, A. Chem. Commun. 2006, 4189.),由于有机锡化合物毒性较高,产物容易被有机锡污染(Erwan LG,et al, Chem Review, 2015, 115(18), 10207-10260.)。最近Onkar 报道了利用廉价易得的二水合氯化亚锡为催化剂,聚甲基氢硅氧烷(PMHS)为还原剂实现还原胺化的方法(Onkar S. Nayal, Vinod Bhatt, Sushila Sharma, Neeraj Kumar,J Org Chem,2015,80,5912-5918。),本发明成功地将该方法应用到加米霉素的合成。

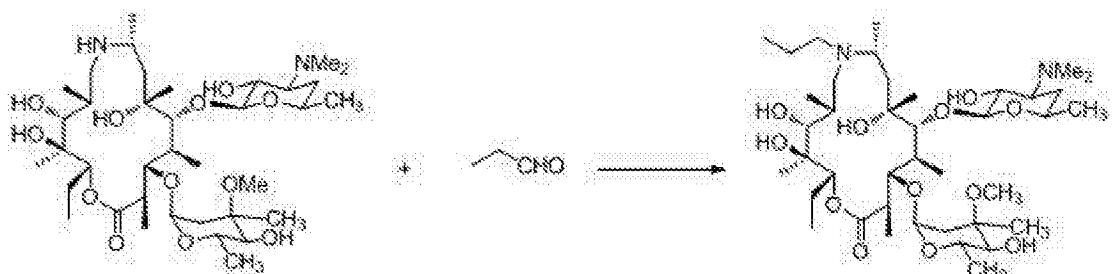
发明内容

[0004] 针对现有技术的上述技术问题,本发明的目的是提供一种还原胺化制备加米霉素的方法,与已有的合成方法相比,因原料、试剂、合成路线及后处理条件不同而具有相对优势。

[0005] 为达到上述目的,本发明是通过以下技术方案实现的:

一种还原胺化制备加米霉素的方法,以9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A和正丙醛为原料,氢硅烷为还原剂,有机锡或无机锡试剂为催化剂,在溶剂中溶解,经加热回流,后处理纯化,而得到加米霉素。

[0006] 所述制备方法的反应式如下:



[0007] 所述的氢硅烷为苯硅烷(PhSiH_3)、二乙基硅烷(Et_2SiH_2)、三乙基硅烷(Et_3SiH)、三氯硅烷(SiHCl_3)、二乙氧基甲基硅烷($(\text{EtO}_2\text{SiMeH})$)或聚(甲基氢硅氧烷)(PMHS)等,优选廉价易得的聚(甲基氢硅氧烷)。

[0008] 所述的有机锡试剂为二丁基二氯化锡、二丁基氧化锡或二丁基一氯锡氢,所述的无机锡试剂为二水合氯化亚锡等,优选廉价易得的二水合氯化亚锡。

[0009] 所述催化剂相对于9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A的摩尔比为5%~50%,优选为20%。

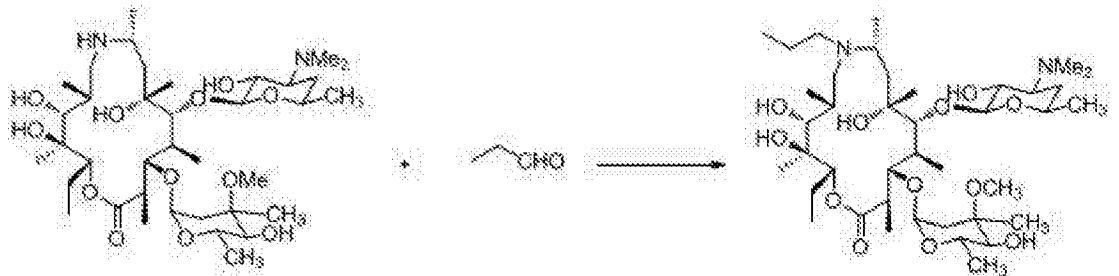
[0010] 所述的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、四氢呋喃或正丙醛等,优选既作为反应物料又兼作溶剂的正丙醛或廉价易得的甲醇。

[0011] 本发明的方法与Mendes的氢化法相比无需特种氢化设备,实现了安全生产;与江志尧的直接丙基化法比产物纯度高,质量好;与朱安国和王建的氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠和吡啶硼烷等含硼还原剂还原胺化的方法比,后处理无需脱硼,减少了大量含硼废水的排放。尤其是用聚甲基氢硅氧烷(PMHS)作为还原剂,聚甲基氢硅氧烷(PMHS)廉价,对水、空气稳定,反应条件温和易控,氧化后副产物易分离,可作为有机硅工业的吸附剂。

具体实施方式

[0012] 下面结合具体实施例对本发明作进一步的说明,但本发明的保护范围并不限于此。

[0013] 本发明还原胺化制备加米霉素的方法,以9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A和正丙醛为原料,氢硅烷为还原剂,有机锡或无机锡试剂为催化剂,在溶剂中溶解,经加热回流,后处理纯化,而得到加米霉素。反应式如下:



[0014] 实施例1:合成9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A

500ml三口烧瓶中加入9(Z)-9-脱氧-9-肟红霉素A(23.2克,0.031mol)以及吡啶(180ml),冷却至0-5℃,滴加对甲苯磺酰氯(15.0克,0.079 mol)的乙醚(50ml)溶液,30分钟内滴完,0-5℃下搅拌150分钟。加入二氯甲烷(400ml)以及水(500ml),滴加20%氢氧化钠溶液调节pH9.5-10.0,分液,水层用二氯甲烷(100ml×2)反萃,合并有机层,水(200ml×2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,母液减压旋干,所得油状物用甲苯(100ml×2)带蒸至成为白色泡沫。将该白色泡沫溶于甲醇(100ml),冷却至0-5℃,搅拌下分批加入钠硼氢(3.6克,0.093mol),3小时内加完,逐渐升温至室温,隔夜搅拌。加入水(50ml),用2N稀盐酸调节PH2.0-2.5,室温搅拌10分钟后,加入水(150ml)和二氯甲烷(200ml),用20%氢氧化钠溶液调节PH6.0-6.5,分液,弃去二氯甲烷层,水层新加入二氯甲烷(200ml),用20%氢氧化钠溶液调节PH9.5-10.0,分液,水层用二氯甲烷(100ml×2)反萃,合并有机层,水(100ml×2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干得白色泡沫(约15克)。将该白色泡沫用异丙醇(90ml)加热溶解后,适当降温,静置,投入1小颗9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A晶种,冷却至室温,析出白色晶体。过滤,白色晶体用异丙醇(10ml)洗涤,60℃真空干燥得9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A(6.5克,8.8mmol),收率28.5%。

[0015] m.p.: 大于180℃碳化

HPLC:98.08%

HPLC-MS(APCI): 735.5

实施例2:合成加米霉素

100ml圆底烧瓶中加入正丙醛(0.23克,4.0mmol),9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A(1.47克,2.0mmol),甲醇(20ml),搅拌下加热回流2小时后,冷却至室温,加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.09g, 0.4mmol),PMHS (0.89g, 4.0mmol),再次加热回流8小时,冷却至室温,加硅藻土过滤,甲醇(20ml)洗涤,滤液减压旋干,柱层析得产物用丙酮-水重结晶得白色固体(0.97克,1.25mmol),收率62.5%。

[0016] 实施例3:合成加米霉素

100ml圆底烧瓶中加入正丙醛(0.23克,4.0mmol),9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A(1.47克,2.0mmol),四氢呋喃(20ml),搅拌下加热回流2小时后,冷却至室温,加入二正丁基二氯化锡(10mg, 0.03mmol),苯硅烷 (0.33g,3.0mmol),室温隔夜搅拌24小时,加硅藻土过滤,甲醇(20ml)洗涤,滤液减压旋干,柱层析得产物用丙酮-水重结晶得白色固体(0.63克,0.81mmol),收率40.5%。

[0017] 实施例4:合成加米霉素

100ml三口烧瓶中加入正丙醛(10 ml),9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A(7.4克, 10mmol),甲醇(20ml), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.5g, 2.2mmol),PMHS (4.5g, 20mol),加热回流10小时,冷却

至室温,加硅藻土过滤,甲醇(100ml)洗涤,滤液减压旋干,柱层析得产物用丙酮-水重结晶得白色固体(6.3克,8.11mmol),收率81.1%。

[0018] 实施例5:合成加米霉素

100ml三口烧瓶中加入正丙醛(30 ml), 9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A(7.4克, 10mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.5g, 2.2mmol),PMHS (4.5g, 20mol),加热回流10小时,冷却至室温,加硅藻土过滤,甲醇(100ml)洗涤,滤液减压旋干,柱层析得产物用丙酮-水重结晶得白色固体(7.0克, 9.01mmol),收率90.1%。

[0019] 实施例6:合成加米霉素

1000ml三口烧瓶中加入正丙醛(300ml), 9-脱氧-8a-8-氮杂红霉素A(74克, 0.10mol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.0g, 0.022mol),PMHS (45g, 0.2mol),加热回流10小时,冷却至室温,加硅藻土过滤,甲醇(100ml)洗涤,滤液减压旋干,所得产物用丙酮-水重结晶得白色固体(65克, 0.084mol),收率84%。

[0020] m.p.: 172.5-173.3°C

HPLC:98.08%

HPLC-MS(APCI): 777.5。

[0021] 上述实施例仅用于解释说明本发明的发明构思,而非对本发明权利保护的限定,凡利用此构思对本发明进行非实质性的改动,均应落入本发明的保护范围。