



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102127064 B

(45) 授权公告日 2013.09.11

(21) 申请号 201010610638.9

(22) 申请日 2010.12.29

(73) 专利权人 开封制药(集团)有限公司

地址 475003 河南省开封市禹南街1号

专利权人 河南辅仁医药科技开发有限公司

(72) 发明人 朱松林 徐海伟 张军伟 张方杰

王新军 季明志 周振 姜平娟

陈水库 朱成功 朱文臣

(74) 专利代理机构 郑州联科专利事务所(普通合伙) 41104

代理人 时立新

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

审查员 王一婷

权利要求书1页 说明书6页

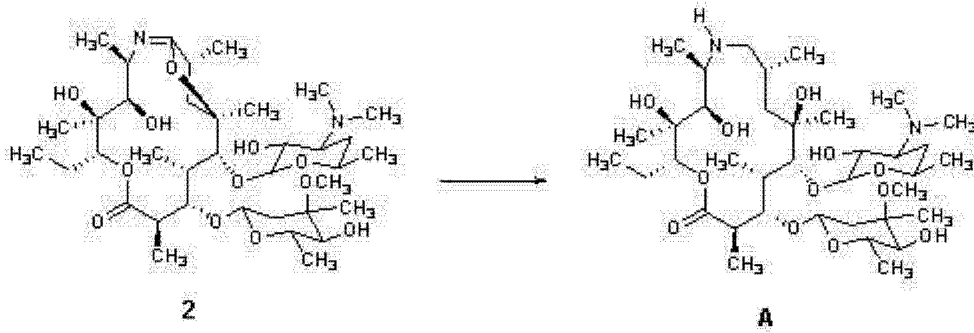
(54) 发明名称

一种阿奇霉素中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种阿奇霉素中间体的制备方法,涉及阿奇霉素中间体9-脱氧- α -氮杂-9a-类红霉素A的制备方法,属药物化学合成领域。其包括如下步骤:在酸性水溶液中,硼氢化钾或硼氢化钠作用下,将红霉素A6,9-亚胺醚进行还原反应,之后加入有机糖酸进行水解反应即得9-脱氧- α -氮杂-9a-类红霉素A;该方法硼酸酯水解彻底且酸降解产物少,收率高,显著降低阿奇霉素的生产成本,非常有利于工业化生产。

1. 一种阿奇霉素中间体的制备方法,其特征在于,对阿奇霉素中间体 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 水解反应进行改进,包括如下步骤:在酸性水溶液中, pH 值 2.5 ~ 3.0, 硼氢化钾或硼氢化钠作用下,将如下化合物 2 所示的红霉素 A6, 9-亚胺醚进行还原反应,之后,加入有机糖酸,在酸性条件下 -5℃ ~ 25℃ 进行水解制得 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 中间体;所述的有机糖酸为葡萄糖酸、木糖酸或果糖酸;有机糖酸用量与红霉素 A6, 9-亚胺醚的质量比为 0.05 ~ 0.10 : 1;



2. 如权利要求 1 所述的阿奇霉素中间体的制备方法,其特征在于,水解反应的温度优选 5 ~ 10℃。

一种阿奇霉素中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种阿奇霉素中间体的制备方法,尤其涉及 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 中

[0002] 间体的制备方法,属药物化学合成领域。

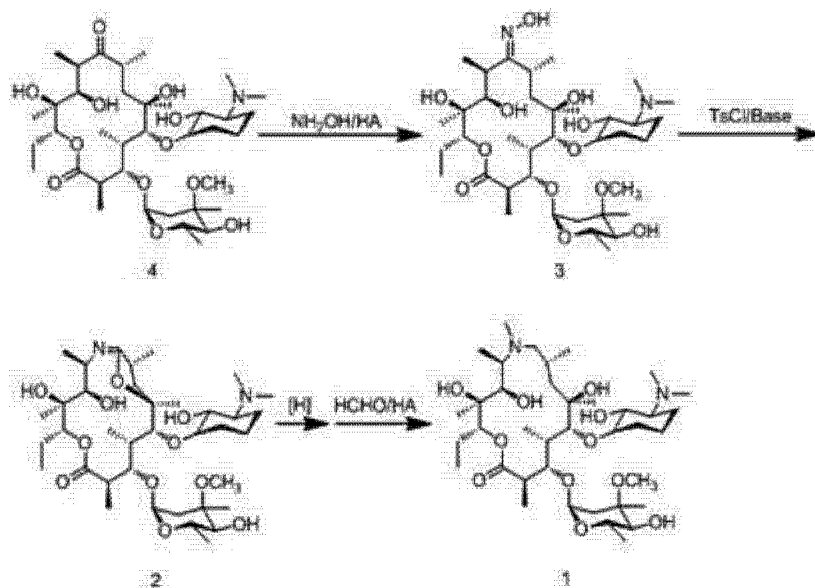
背景技术

[0003] 阿奇霉素(azithromycin)是一个 15 环大环内酯类药物,是新型红霉素中最具代表的药物之一,是克罗地亚的普利瓦(Pliva)制药公司在 20 世纪 70 年代末开发,1981 年美国辉瑞(Pfizer)公司获得其专利使用权,并开始在全世界销售,商品名为 Zithromax (希舒美)。

[0004] 阿奇霉素和红霉素在化学结构及作用机制上具有共同性,均通过与细菌细胞中核糖体 50S 亚基结合,阻碍细菌转肽和(或) m-RNA 转位,抑制蛋白质的合成而达到抗菌作用。但它们的生物化学特性却截然不同。阿奇霉素对某些难对付的细菌具有杀菌作用,特别是对革兰氏阴性菌作用增强。它被广泛应用于呼吸系统、泌尿系统及皮肤软组织感染等,美国 FDA 批准用其替代青霉素类药物作为抗感染药物的一线新药,它还可以治疗艾滋病患者分支杆菌感染。阿奇霉素的另一个突出优点是具有独特的药代动力学性质,吸收后可被转移到感染部位,达到很高的组织浓度,一般可以比细菌外浓度高 300 倍。阿奇霉素的化学稳定性增强,降低了红霉素因为酸性降解而失去活性的问题,提高了血药浓度,大大延长了半衰期。阿奇霉素制剂在国内抗感染类药物应用中具有非常广阔的前景。

[0005] 阿奇霉素合成通常以红霉素 A 为原料,经过肟化、贝克曼重排、还原和甲基化反应得到。

[0006]



[0007] 图 I 阿奇霉素合成路线

[0008] 在阿奇霉素的合成中,红霉素 A 的肟化反应和红霉素 A 肟的贝克曼重排反应技术

相对比较成熟。红霉素 A6, 9- 亚胺醚的还原制备 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 的工艺已成为影响阿奇霉素合成收率和生产成本的关键步骤, 只有解决红霉素 A6, 9- 亚胺醚还原反应, 才能降低其生产成本。因此, 红霉素 A 的贝克曼重排产物红霉素 A6, 9- 亚胺醚的还原已成为人们关注的热点和重点。目前, 红霉素 A6, 9- 亚胺醚的还原方法主要有化学还原法和催化氢化法。

[0009] 1. 催化氢化法

[0010] 化学还原法虽然获得较高的转化率和较高的 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 的收率, 但需使用过量的硼氢化物, 而还原产物还需经酸性条件下水解得 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A, 生产过程中将产生大量的三废, 污染环境。因此, 环境友好的催化氢化法制备 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 将是今后发展方向。

[0011] Djokic 等人曾提出了以 PtO_2 或 5%Rh/C 为催化剂, 冰乙酸介质中, 高氢压 (7.1MPa)、室温下催化氢化红霉素 A6, 9- 亚胺醚制备 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A, 收率为 79.6%。该方法存在操作压力高和催化剂昂贵的缺陷。Yang (Yang B V. Intermediate for zaithromycin [P]. US5686587, 1997-11-11) 提出了在冰乙酸介质中, 以 PtO_2 为催化剂, 低氢压 (0.34MPa)、室温下催化氢化 48h, 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 收率达到 85.8%。Jasanda 等人 (Jasanda D M S B, Gonzalez D J R F. Synthesis of 9-deox-9a-aza-11, 12-deoxy-9a-methyl-9a-homoerythromycin A 11, 12 hydrogenorthoborate dehydrate and a process for the preparation of azitromycin dehydrate [P]. US 5869629, 1999-02-09) 提出了一种在冰乙酸和水混合溶剂中, 5%Pt/C 催化剂催化氢化红霉素 A6, 9- 亚胺醚制备 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A (收率为 77.5%)。由于红霉素 A6, 9- 亚胺醚在冰乙酸、冰乙酸 - 水、乙醇 - 水体系中不稳定, 易发生降解而影响氢化产物的收率及纯度; 另外在乙酸 - 水体系中, 氢化产物 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 也会发生降解, 为此, Turchetta 等人 (Turchetta S, Massardo P, Casellato P. Process for preparation high purity azathromycin [P]. US 20050222052, 2005-10-06) 提出了以 85% 磷酸酸化水为反应介质 (pH=4.0 ~ 6.0), 5%Pt/C 为催化剂, 于 15°C, 氢压 2MPa 下反应 20h, 收率达到 78% ~ 80%。

[0012] 催化氢化法制备 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 时, 通常以贵金属为催化剂, 大大提高了整个反应的生成成本。因此, 将贵金属回收利用以降低生产成本十分重要。最近, Gupte 等人 (Gupte R V, Hire C M, Sabade K B, Acharya R, Mhamunkar D B, Bhau J S. A process of recovery of Pt/C catalyst in the preparation of azathromycin dehydrate [P]. WO 2007017898, 2007-02-15) 提出一种在阿奇霉素制备过程中将所用的 Pt/C 催化剂活性再生的方法, 依次用 50% 高氯酸溶液、碳酸钠水溶液和水洗涤处理使用过的 Pt/C 催化剂, Pt/C 催化剂经再生、活化后仍具有较高的催化活性和选择性。

[0013] 2. 化学还原法

[0014] 化学还原红霉素 A6, 9- 亚胺醚时通常采用的还原剂是硼氢化钠和硼氢化钾。Djokic 等人 (Slobodan Djokic, Gabrijela Kobrebel, Gorjana Lazarevski, Nevenka Lopotar, and Zrinka Tamburasev. Erythromycin Series. Part II . Ring expansion of erythromycin A oxime by the Beckmann rearrangement [J]. J Chem Soc Perkin Trans. I, 1986, 1881-1889) 提出了在 4°C 以硼氢化钠为还原剂还原红霉素 A6, 9- 亚

胺醚制备 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A, 其反应收率为 60.5%。Miguel 等人 (Miguel Bayod-Jasanada, Rodrigo J. Carbajo, Fernando Lopez-Ortiz. Synthesis of 9-deox-9a-aza-9a-honoerythromycin A 11,12 hydrogen borate and Azathromycin 11,12-Hydrogen Borate. A new procedure to obtain azathromycin dehydrate[J]. J. Org. Chem, 1997, 62: 7479-7481) 认为在传统的硼氢化钠还原红霉素 A6, 9-亚胺醚过程中反应温度和反应介质的 pH 值会显著影响还原产量和还原质量, 提出在 0~10℃ 的条件下用硼氢化钠还原, 使 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 硼酸酯的收率提高, 达到 92.4%。

[0015] 在硼氢化钠还原红霉素 A6, 9-亚胺醚的过程中, 硼氢化钠试剂需大大过量, 通常为底物的 16 倍以上。其还原产物以 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 硼酸酯的形式存在, 还需在无机酸存在下水解才能获得 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A, 而水解过程极易发生一系列副反应而影响合成收率和产品质量。9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 硼酸酯的水解过程中, 水解温度低、时间短、pH 高时, 水解速度较慢, 反应不完全; 但若温度过高、时间过长、pH 低时, 水解速度加快, 同时也产生大量酸性降解产物, 主要是因为 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 和 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 硼酸酯对 pH 都非常敏感, 反应中既要考虑到硼酸酯的水解程度, 又要兼顾克拉定糖环的稳定性, 由于克拉定糖环与内酯相连的键较弱, 在酸性介质中不稳定, 温度升高、时间增加、pH 值降低均使去克拉定糖环的反应加速。Kim 等人 (Kim G J, Seong M R, Yun S M, Such K H. Process of preparing azathromycin and crystalline 9-deox-9a-aza-9a-honoerythromycin A hydrate used thercin[P]. US 20050119468, 2005-06-02) 在甲醇溶液中于 -20℃~10℃, 缓慢加入 5~7 倍红霉素 A6, 9-亚胺醚摩尔量的硼氢化钠还原 4~6 小时, 并在柠檬酸存在的水和丙酮混合液 (控制溶液 pH=2~3) 中进行水解, 其产物收率达 85.5%。史颖等人 (史颖, 姚国伟, 马敏. 9-脱氧-9a-氮杂-9a-同型红霉素的合成 [J]. 精细化工, 2004, 21, (7):546-549) 发现水溶性多元醇存在下进行水解可提高水解速度, 缩短产物与酸性介质的接触时间, 有效抑制了酸性降解。

[0016] 阿奇霉素制备的关键在于亚胺醚的还原, 但是上述方法均存在收率不高, 且需用贵金属作为催化剂, 或者需用硼氢化钠或者硼氢化钾为还原剂。用贵金属作为催化剂, 催化剂的回收利用要求高, 生产设备要求高, 生产成本低。使用硼氢化钠或者硼氢化钾作为还原剂, 生成硼酸酯中间体, 酸性条件下, 水解硼酸酯导致 3 位糖苷键断裂, 影响产品的收率和质量。因此, 开发一种新的亚胺醚合成方法对降低阿奇霉素的生产成本意义重大。

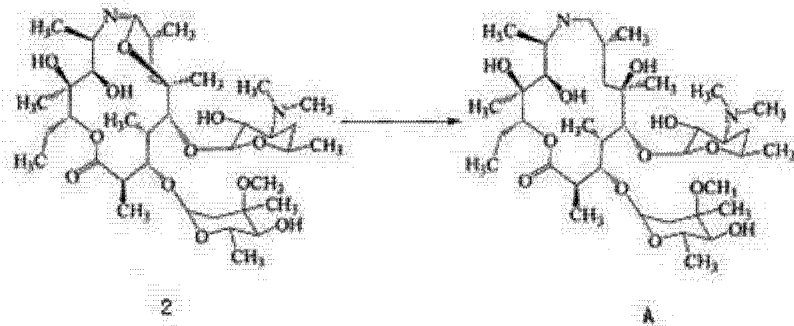
发明内容

[0017] 为解决现有技术制备阿奇霉素存在收率不高、需要用贵金属做催化剂, 或者使用还原剂硼氢化钠或硼氢化钾导致硼酸酯中间体极易水解等难题, 本发明目的在于对现有工艺进行改进, 提供一种新的阿奇霉素中间体——9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 的制备方法, 涉及温和条件下水解硼酸酯的方法。

[0018] 为实现本发明目的, 技术方案如下: 在制备阿奇霉素时, 对由红霉素 A6, 9-亚胺醚还原制备 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 工艺进行改进, 其包括如下步骤: 在酸性水溶液中, 硼氢化钾或硼氢化钠作用下, 将化合物 2 所示的红霉素 A6, 9-亚胺醚进行还原反应, 之后加入有机糖酸, 进行水解反应, 得化合物 A, 再在卤代烷烃中进行甲基化反应, 即得化合物

1 阿奇霉素。

[0019]



[0020] 其中,所述的还原反应条件优选如下:所述的酸性水溶液的 pH 值为 5 ~ 6;所述的酸性水溶液为本领域常规使用的无机酸和 / 或有机酸,优选磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸其中之一或组合;所述的硼氢化钾用量优选红霉素 A6, 9-亚胺醚质量的 10% ~ 30%;所述的酸性水溶液体积用量为反应物红霉素 A6, 9-亚胺醚质量的 3 ~ 5 倍;所述的还原反应的温度优选 -5℃ ~ 5℃。

[0021] 其中,所述的水解反应条件优选如下:所述的有机糖酸为葡萄糖酸、木糖酸、果糖酸等有机糖酸;所述的糖酸与红霉素 A6, 9-亚胺醚的质量比为 0.05 ~ 0.10 : 1;所述的水解反应 pH 值范围优选 2.5 ~ 3.0, 调节使用的酸为本领域常规使用的无机酸,较佳的为磷酸;所述的水解反应温度优选 -5℃ ~ 25℃, 更佳的为 5 ~ 10℃。

[0022] 本发明的红霉素 A6, 9-亚胺醚经还原反应、水解反应制得阿奇霉素中间体, 收率为 90% 左右。

[0023] 本发明中,所述的红霉素 A6, 9-亚胺醚可由下列方法制得:在水和丙酮的混合溶剂中,催化剂以及碱剂作用下,将红霉素 A9-肟进行贝克曼重排反应,即可。

[0024] 其中所述的贝克曼重排反应的溶剂为水和丙酮的混合溶剂;所述的催化剂为本领域常规使用的催化剂,较佳的为酰氯,更佳的为甲磺酰氯和 / 或对甲基苯磺酰氯;所述的催化剂的用量优选为红霉素 A9-肟摩尔数的 0.1 ~ 0.5 倍;所述的碱剂优选碳酸氢钠,其用量优选主反应物摩尔数的 2 ~ 4 倍,所述的贝克曼重排反应的溶剂的用量优选主反应物摩尔数的 2 ~ 5 倍;所述的贝克曼重排反应的温度优选 0℃ ~ 5℃。所述的贝克曼重排反应最终采用在水与丙酮的混合溶剂中,通过与催化剂配合作用,使得本步骤合成的红霉素 A6, 9-亚胺醚是单一的异构体,该异构体可以通过硼氢化钾还原进而制得阿奇霉素,避免了现有技术合成的红霉素 A6, 9-亚胺醚和 9, 11-亚胺醚两个异构体,同时本步骤制得产品的收率也得到较大提高。

[0025] 其中,所述的贝克曼重排反应结束后,一般可通过本领域常规后处理方式处理,较佳的处理方式为调节体系的 pH=9.0 ~ 11.0, 保温搅拌 1h ~ 2h, 抽滤。

[0026] 其中,本发明的红霉素 A9-肟经贝克曼重排反应制得红霉素 A6, 9-亚胺醚的收率为 90% ~ 95%。

[0027] 本发明的优点在于:本发明提供了一种阿奇霉素中间体的制备方法,该方法由红霉素 A6, 9-亚胺醚经还原反应进而在有机糖酸等添加剂的作用下水解,由于有机糖酸含有羟基有利于阿奇霉素硼酸酯中间体水解,酸降解产物减少,并且能有效降低红霉素

A6, 9- 亚胺醚、9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 的水解, 提高了阿奇霉素收率, 收率达 90%, 显著降低了阿奇霉素的制备成本, 便于工业化生产。

具体实施方式

[0028] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

[0029] 实施例 1 红霉素 A6, 9- 亚胺醚的制备

[0030] 将 135g 红霉素 A9- 肟, 60g 碱剂碳酸氢钠加入到 1000ml 反应瓶中, 加入水 540ml, 降温 5℃ 以下, 滴加甲基磺酰氯 30ml 的丙酮溶液 (50ml), 20min 滴完, 保温反应, 用 20% 的氢氧化钠溶液调 pH 值到 10 ~ 11, 搅拌 1h, 抽滤, 水洗, 得产品, 烘干, 约 127.8g, 产率为 95%, 经检测 HPLC 纯度含量为 95%。

[0031] 实施例 2 红霉素 A6, 9- 亚胺醚的制备

[0032] 将 135g 红霉素 A9- 肟, 60g 碱剂碳酸氢钠加入到 1000ml 反应瓶中, 加入水 540ml, 降温 5℃ 以下, 滴加对甲基苯磺酰氯 50ml 的丙酮溶液 (50ml), 20min 滴完, 保温反应, 用 20% 的氢氧化钠溶液调 pH 值到 10 ~ 11, 搅拌 1h, 抽滤, 水洗, 得产品, 烘干, 约 125.8g, 产率为 94%, 经检测 HPLC 纯度含量为 97%。

[0033] 实施例 3 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 的制备

[0034] 在三口瓶中加入 100ml 的水, 搅拌, 加入重排物红霉素 A6, 9- 亚胺醚 20g, 慢慢加入 5% 的硫酸调 pH 为 5 ~ 6, 搅拌使溶解, 降温至 -5℃ ~ 5℃, 滴加硼氢化钾 (2.50g) 的碱性水溶液 (pH=10), 滴完保温反应 3 小时, 加入氯仿 100ml, 用碱调 pH 至 10.5, 15℃ ~ 20℃ 搅拌半小时, 静置分层, 分出氯仿, 水层用 30ml 氯仿提取一次, 合并氯仿, 加入 200g 水, 冷却至 5℃ 以下, 加入葡萄糖酸 1g, 用 20% H₂SO₄ 调 pH=2.8, 搅拌保温 30min。用 20% 的氢氧化钠溶液调 pH 到 10 ~ 11, 搅拌 30min, 静置分层, 分出氯仿, 水层用氯仿 30ml 萃取一次, 合并氯仿, 加入 10g 无水硫酸钠干燥, 制得 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 还原液。

[0035] 在 250ml 三口瓶中加入 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 还原液, 搅拌, 慢慢升温至 30℃ ~ 35℃, 加入甲醛 3.1g, 搅拌保温 5min, 加入甲酸 4.1g, 升温至回流, 保温反应 10 小时, 反应完毕, 冷却至室温, 加入水, 冷却物料。

[0036] 控制温度在 5℃ 以下, 用稀磷酸慢慢调节 pH=2.0, 脚板保温 30min, 用 20% 氢氧化钠调节 pH=10 ~ 11, 搅拌 30min, 静置分层, 分出氯仿, 水层再用 30ml 氯仿萃取一次, 合并氯仿。减压回收氯仿, 加入甲醇 50ml, 加热至 50℃, 搅拌溶解, 加入少量活性炭脱色。于 30℃ 下滴加 120ml 水, 加毕, 保温搅拌 3 小时, 过滤, 烘干得白色固体阿奇霉素 18.1g。产率 90%, 经检测 HPLC 纯度含量为 98.7%。

[0037] 实施例 4 9- 脱氧 -9a- 氮杂 -9a- 红霉素 A 的制备

[0038] 在三口瓶中加入 100ml 的水, 搅拌, 加入重排物红霉素 A6, 9- 亚胺醚 20g, 慢慢加入 5% 的磷酸调 pH 为 5 ~ 6, 搅拌使溶解, 降温至 -5℃ ~ 5℃, 滴加硼氢化钾 (2.50g) 的碱性水溶液 (pH=10), 滴完保温反应 3 小时, 加入氯仿 100ml, 用碱调 pH 至 10.5, 15℃ ~ 20℃ 搅拌半小时, 静置分层, 分出氯仿, 水层用 30ml 氯仿提取一次, 合并氯仿, 加入 200g 水, 冷却至 5℃ 以下, 加入木糖酸 0.8g, 用 20% H₂SO₄ 调 pH=2.8, 搅拌保温 30min。用 20% 的氢氧化钠溶液调 pH 到 10 ~ 11, 搅拌 30min, 静置分层, 分出氯仿, 水层用氯仿 30ml 萃取一次, 合并氯仿, 加入

10g 无水硫酸钠干燥, 制得 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 还原液。

[0039] 在 250ml 三口瓶中加入 9-脱氧-9a-氮杂-9a-红霉素 A 还原液, 搅拌, 慢慢升温至 30℃~35℃, 加入甲醛 3.1g, 搅拌保温 5min, 加入甲酸 4.1g, 升温至回流, 保温反应 10 小时, 反应完毕, 冷却至室温, 加入水, 冷却物料。

[0040] 控制温度在 5℃以下, 用稀磷酸慢慢调节 pH=2.0, 脚板保温 30min, 用 20% 氢氧化钠调节 pH=10~11, 搅拌 30min, 静置分层, 分出氯仿, 水层再用 30ml 氯仿萃取一次, 合并氯仿。减压回收氯仿, 加入甲醇 50ml, 加热至 50℃, 搅拌溶解, 加入少量活性炭脱色。于 30℃下慢慢滴加 120ml 水, 加毕, 保温搅拌 3 小时, 过滤, 烘干得白色固体阿奇霉素 18.7g。产率 93%, 经检测 HPLC 纯度含量为 99.1%。