

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07H 17/08

A61K 31/70

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96196915.6

[45] 授权公告日 2001 年 9 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1070864C

[22] 申请日 1996. 8. 5

[21] 申请号 96196915.6

[30] 优先权

[32] 1995. 8. 3 [33] JP [31] 229598/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/02191 1996. 8. 5

[87] 国际公布 WO97/06177 日 1997. 2. 20

[85] 进入国家阶段日期 1998. 3. 12

[73] 专利权人 中外制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 三浦裕 川崎安重 大石和弘

[56] 参考文献

JP - 6 - 56873 1994. 3. 1 \_

审查员 刘亚文

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 隗永良

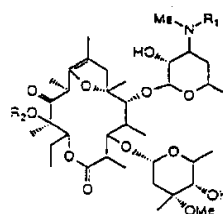
权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图页数 8 页

[54] 发明名称 制备红霉素衍生物的方法

[57] 摘要

将红霉素 A2' 位羟基乙酰化, 4" 位羟基甲酰化以及进行形成半缩酮的反应; 随后, 将 11 位羟基氧化, 12 位羟基烷基化, 然后除去 2' 位乙酰基和 4" 位甲酰基得到一个化合物; 使该化合物在碱性条件下与苄氧羰基氯反应, 然后, 除去引入的苄氧羰基, 将 3' 位羟基烷基化, 然后将其转化成粗晶形式的富马酸盐, 用醇溶剂重结晶, 然后用含水乙酸乙酯进行再次重结晶, 制得通式 (II) 化合物的富马酸盐:

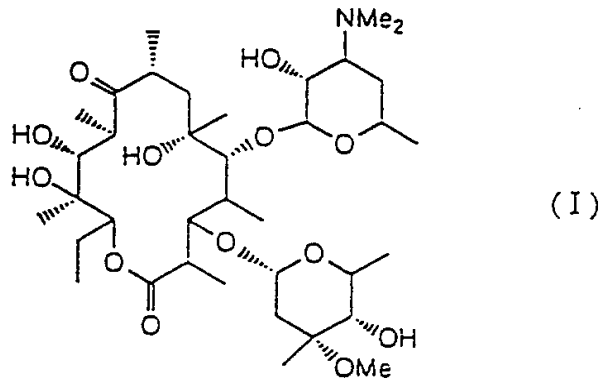
(其中 R<sub>1</sub> 为低级烷基, R<sub>2</sub> 为低级烷基)。



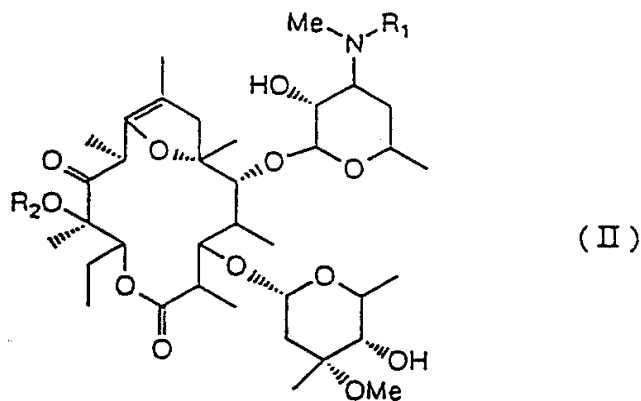
ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

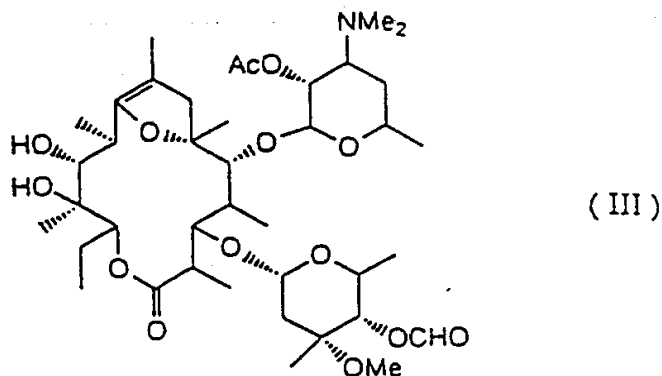
1. 一种由式 (I) 红霉素 A:



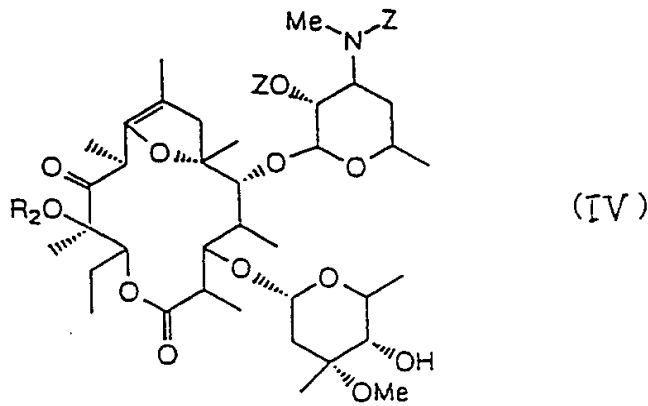
制备通式 (II) 化合物富马酸盐的方法:



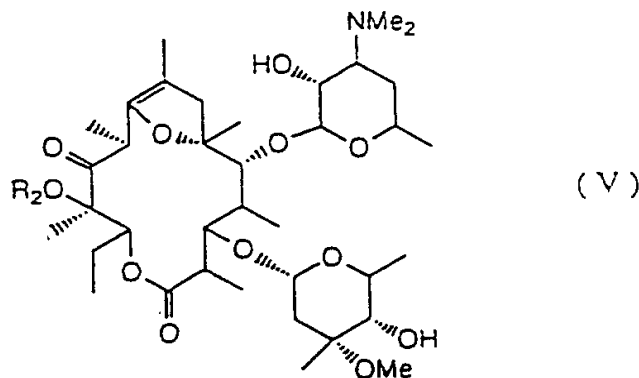
其中  $R_1$  为低级烷基,  $R_2$  为低级烷基; 其特征在于包括将红霉素 A 2' 位羟基乙酰化, 将 4'' 位羟基甲酰化以及进行形成半缩酮的反应, 从而制得式 (III) 化合物:



氧化化合物 (III) 11 位的羟基, 制得式 (IV) 化合物:



将化合物 (IV) 12 位羟基烷基化, 脱去 2' 位乙酰基和 4'' 位甲酰基, 制得通式 (V) 化合物:



其中  $R_2$  为低级烷基, 使化合物 (V) 在碱性条件下与苄氧羰基氯反应, 然后除去引入的苄氧羰基, 随后使 3' 位氮原子烷基化, 然后将该化合物转化成富马酸盐。

2. 根据权利要求 1 的方法, 包括将粗富马酸盐用醇溶剂重结晶并用含水乙酸乙酯再次重结晶的步骤。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于红霉素 A 2' 位羟基的乙酰化、4'' 位羟基的甲酰化和形成半缩酮的反应是以一锅煮的方式进行的。

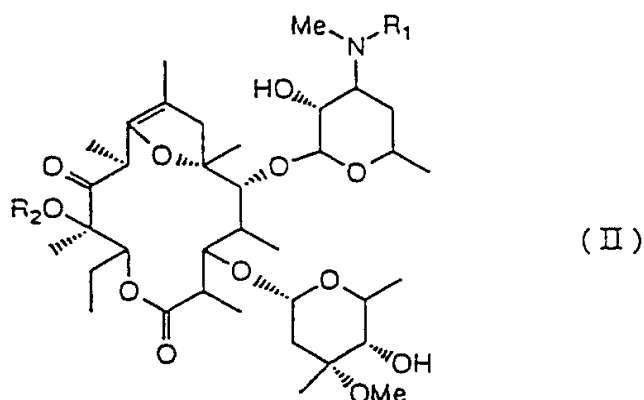
4. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于 12 位羟基的烷基化反应和 2' 位乙酰基与 4'' 位甲酰基的消去反应是以一锅煮的方式进行的。

5. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于红霉素 A 2' 位羟基的

乙酰化，4''位羟基的甲酰化和形成半缩酮的反应是以一锅煮的方式进行的，并且其中 12 位羟基的烷基化反应和 2'位乙酰基与 4''位甲酰基的消去反应也是以一锅煮的方式进行的。

6.根据权利要求 1-5 中任何一项的方法，其中  $R_1$  为异丙基， $R_2$  为甲基。

7.式 (II) 化合物的富马酸盐结晶：



其中  $R_1$  为异丙基， $R_2$  为甲基，该化合物 (II) 与富马酸的摩尔比为 2: 1，是通过用含水乙酸乙酯重结晶得到的。

# 说明书

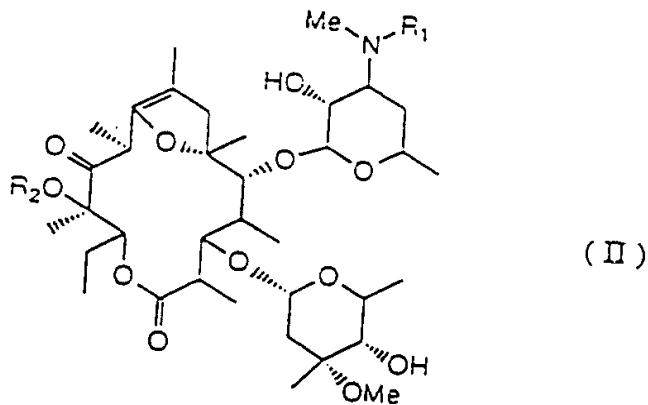
## 制备红霉素衍生物的方法

### 技术领域

本发明涉及制备红霉素衍生物的方法和通过该方法制备的红霉素衍生物的富马酸盐结晶。

### 背景技术

日本专利公开 No. 56873/1994 等公开了通式 (II) 化合物:



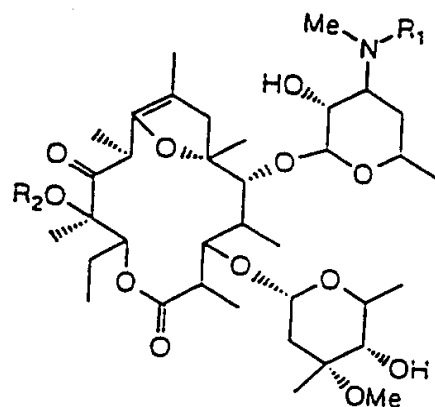
(其中  $R_1$  为低级烷基,  $R_2$  为低级烷基), 现已知该化合物具有促进消化道运动的功能。

日本专利公开 No. 56873/1994, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Vol, 4, No.11, p.1347, 1994, 等公开了这些化合物的制备方法。

但是, 这些参考文献公开的方法具有某些缺陷, 使其不适于商业上的运作, 如包括的步骤多, 纯化用的柱层析的多次使用以及不适于大规模生产的试剂 (例如碘) 的使用。另外, 如果这些化合物也象本发明的方法所制备的化合物那样用作药物或原料, 它们需要具有高度的稳定性, 均匀性和适应性。

### 发明的公开

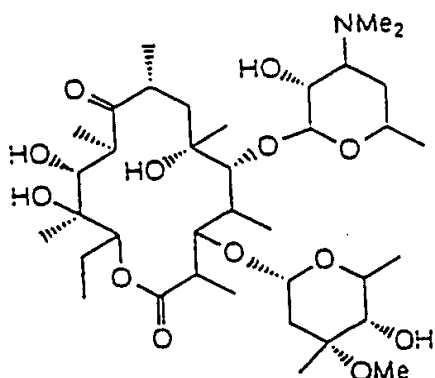
本发明人等为了解决上述问题, 进行了深入研究, 发现了一种制备及纯化通式 (II) 表示的化合物的富马酸盐的有效方法:



(II)

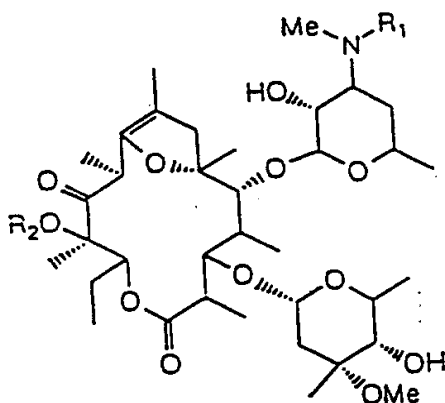
(其中 R<sub>1</sub> 为低级烷基, R<sub>2</sub> 为低级烷基)。本发明人等还发现按该方法纯化的富马酸结晶具有比以前得到的结晶更好的作为药物或原料的性质。在这些发现的基础上完成了本发明。

因此, 本发明涉及由红霉素 A[式 (I)],



(I)

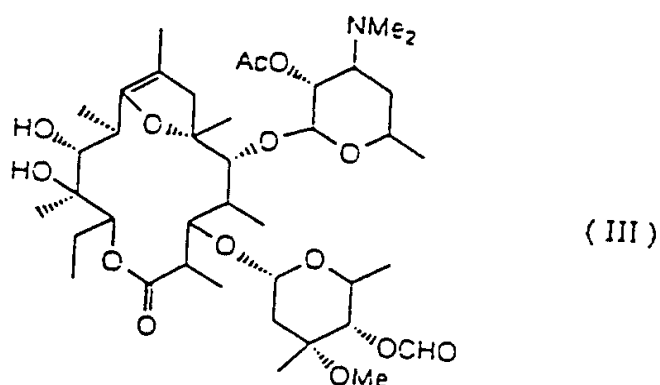
制备通式 (II) 化合物富马酸盐:



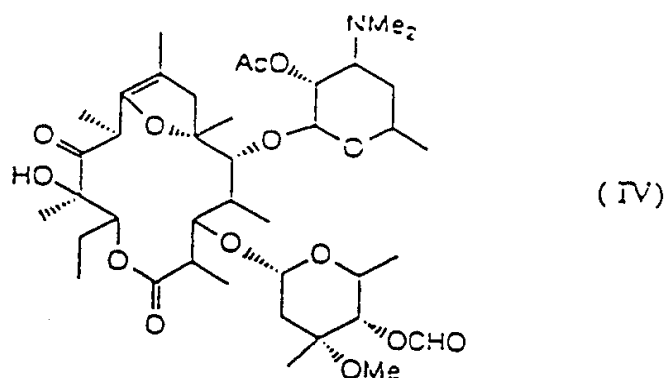
(II)

(其中 R<sub>1</sub> 为低级烷基, R<sub>2</sub> 为低级烷基) 的方法, 该方法包括将红霉素 A

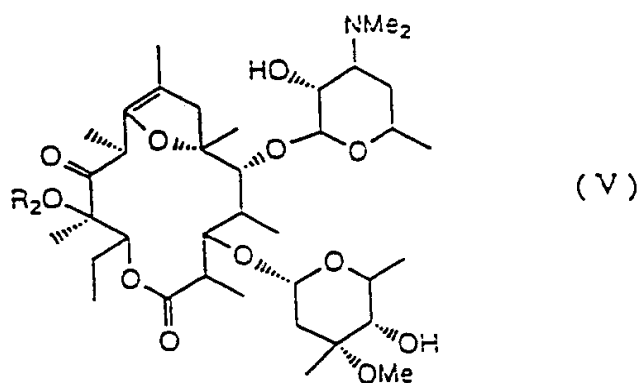
2'位羟基乙酰化；将 4''位羟基甲酰化以及进行形成半缩酮的反应，从而制得式 ( III ) 化合物：



氧化化合物 ( III ) 11 位的羟基，制得式 ( IV ) 化合物：



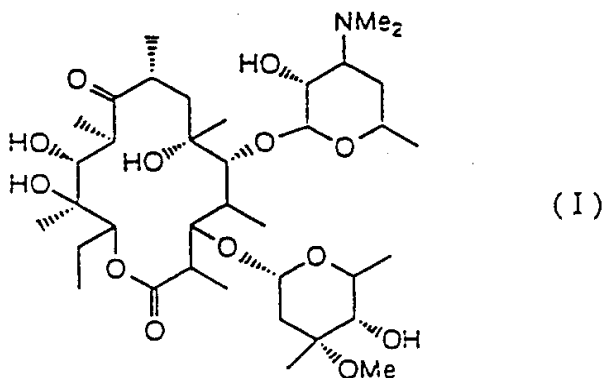
将化合物 ( IV ) 12 位的羟基烷基化，脱去 2'位乙酰基和 4''位甲酰基，制得通式 ( V ) 化合物：



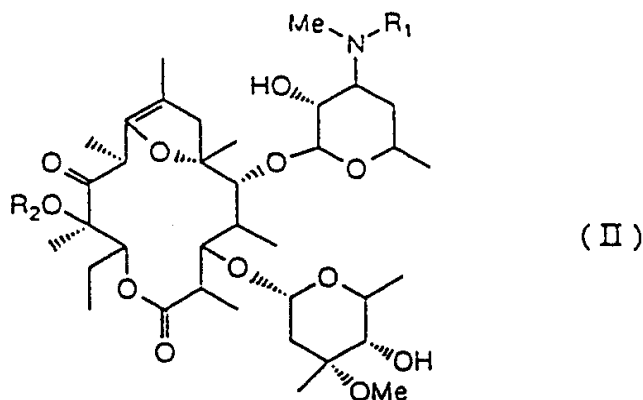
(其中  $R_2$  为低级烷基)，使化合物 ( V ) 在碱性条件下与苄氧羰基氯反

应，然后除去引入的苄氧羰基，随后使 3' 位的氮原子烷基化，然后将该化合物转化成粗晶形式的富马酸盐。将该粗晶用醇溶剂重结晶并用含水乙酸乙酯再次重结晶。

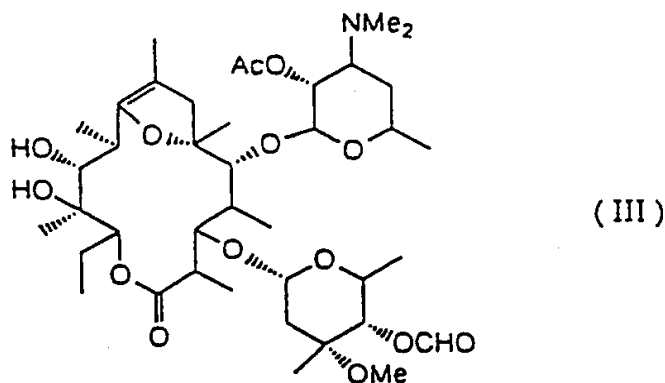
本发明也涉及由红霉素 A [式 (I)]:



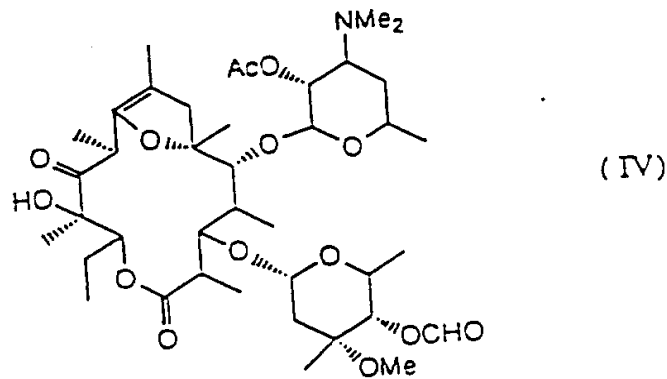
制备通式 (II) 化合物富马酸盐:



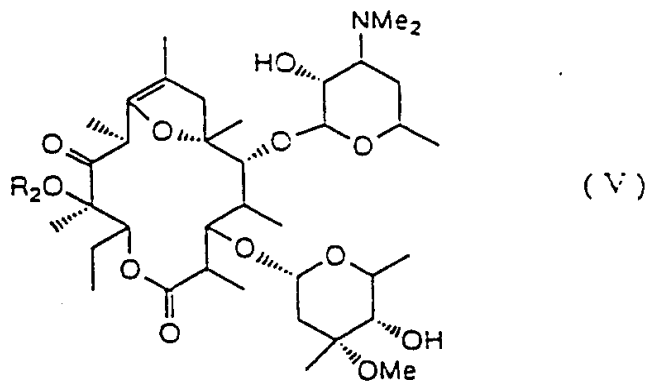
(其中  $R_1$  为低级烷基,  $R_2$  为低级烷基) 的方法, 该方法包括将红霉素 A 2' 位羟基乙酰化; 将 4'' 位羟基甲酰化以及进行形成半缩酮的反应, 从而制得式 (III) 化合物:



氧化化合物 ( III ) 11 位的羟基, 制得式 ( IV ) 化合物:



将化合物 ( IV ) 12 位的羟基烷基化, 除去 2' 位乙酰基和 4'' 位甲酰基, 制得通式 ( V ) 化合物:



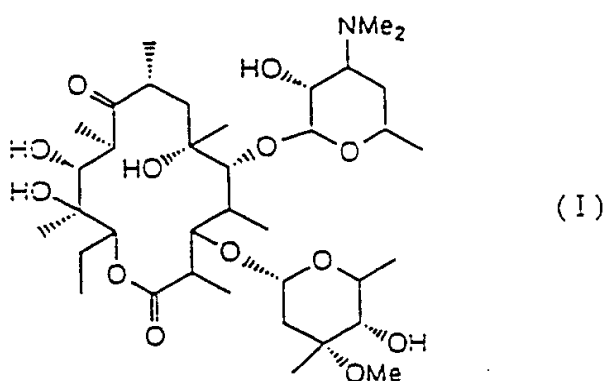
(其中  $R_2$  为低级烷基), 使化合物 ( V ) 在碱性条件下与苄氧羰基氯反应, 然后除去引入的苄氧羰基, 随后使 3' 位的氮原子烷基化, 然后将该化合物转化成富马酸盐。

在上述反应中, 红霉素 A 2' 位羟基的乙酰化, 4'' 位羟基的甲酰化以及形成半缩酮的反应优选以“一锅煮”的方式进行。本发明中使用的术语“一锅煮”表示有关反应各阶段的反应产物不经分离和纯化, 在一个步骤中进行。

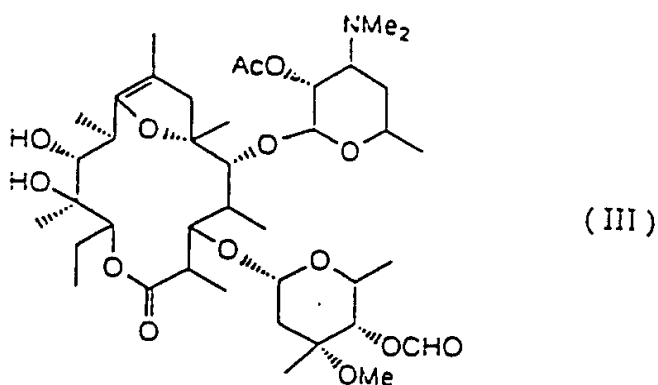
12 位羟基的烷基化反应和脱去 2' 位乙酰基与 4'' 位甲酰基的反应也优选地以一锅煮的方式进行。

特别优选，红霉素 A 2' 位羟基的乙酰化和 4'' 位羟基的甲酰化以及形成半缩酮的反应以一锅煮的方式进行，另外，12 位羟基的烷基化和脱去 2' 位乙酰基与 4'' 位甲酰基的反应也以一锅煮的方式进行。

另一方面，本发明涉及通过以一锅煮的方式进行的红霉素 A 2' 位羟基的乙酰化，4'' 位羟基的甲酰化以及形成半缩酮的反应，由式 (I) 红霉素 A：

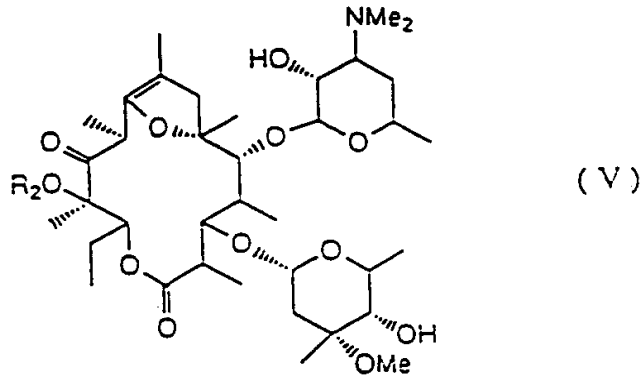


制备式 (III) 化合物：

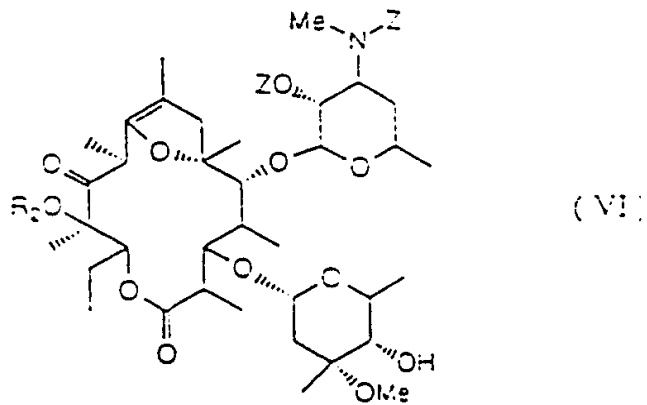


的方法。

本发明也涉及在碱性条件下由通式 (V) 的化合物：

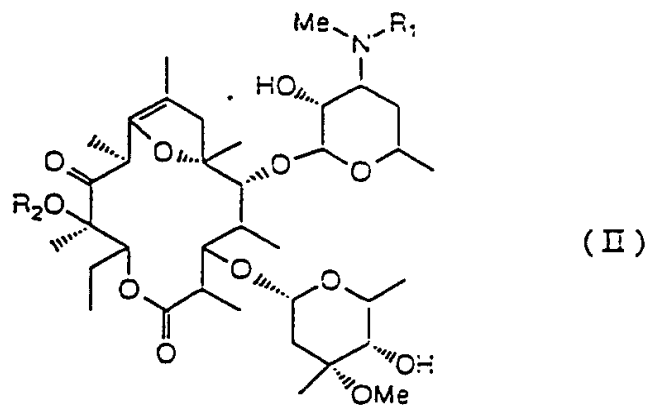


(其中  $R_2$  为低级烷基) 与苄氧羰基氯反应制备通式 (VI) 的化合物:

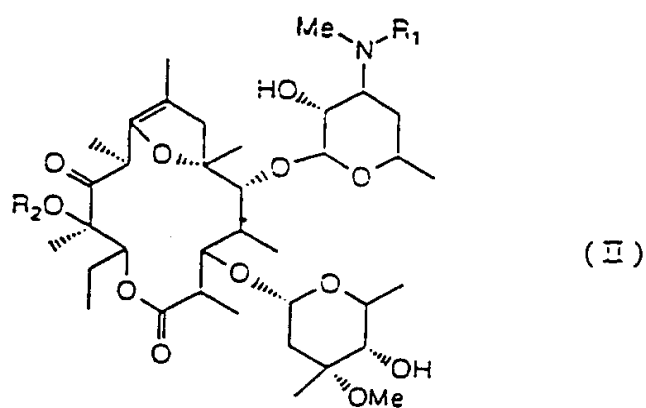


(其中  $R_2$  为低级烷基, Z 为苄氧羰基) 的方法。

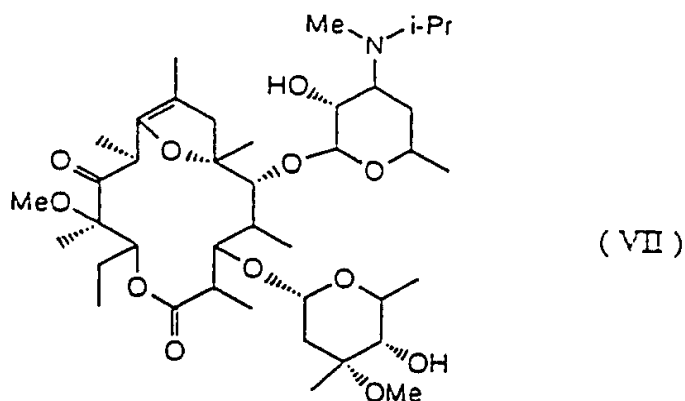
本发明也涉及通过将通式 (II) 化合物的富马酸盐粗晶:



(其中  $R_1$  为低级烷基,  $R_2$  为低级烷基) 用醇溶剂重结晶并用含水乙酸乙酯进行另一次重结晶而纯化为通式 (II) 化合物的富马酸盐的方法:



在另一方面，本发明涉及式 (VII) 化合物的富马酸盐结晶：



其中化合物 (VII) 与富马酸的摩尔比为 2:1 并且该结晶通过用含水乙酸乙酯重结晶得到。

#### 附图的简要说明

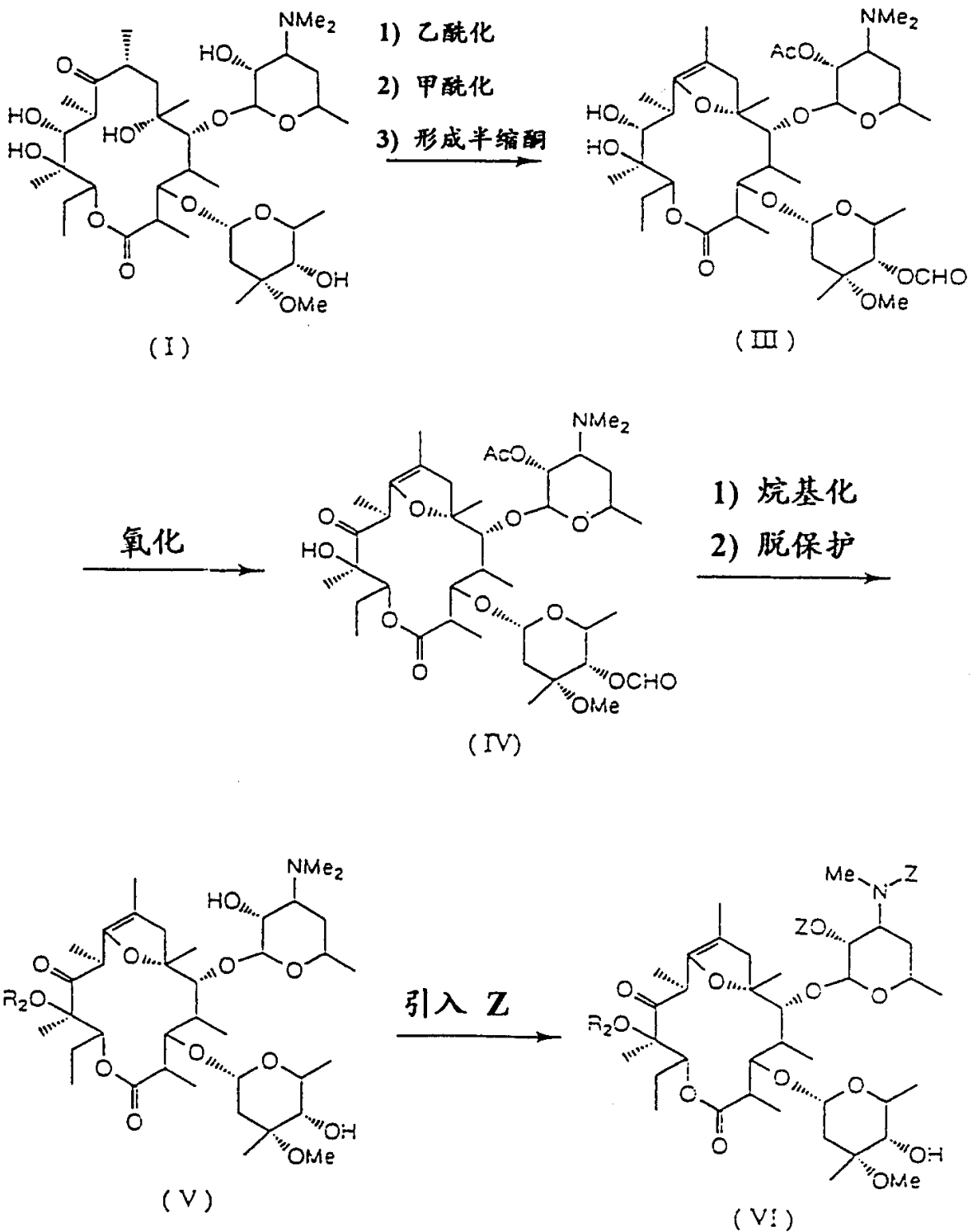
- 图 1 显示晶形 A 的 X 射线粉末衍射图谱；
- 图 2 显示晶形 B 的 X 射线粉末衍射图谱；
- 图 3 显示晶形 C 的 X 射线粉末衍射图谱；
- 图 4 显示晶形 A 热分析得到的 DSC 曲线；
- 图 5 显示晶形 C 热分析得到的 DSC 曲线；
- 图 6 显示晶形 D 热分析得到的 DSC 曲线；
- 图 7 显示热稳定试验中晶形 A，C 和 D 的百分保留曲线；而
- 图 8 显示湿稳定试验中晶形 A，C 和 D 的百分保留曲线。

## 实施本发明的最佳方式

本发明中使用的术语“低级烷基”包括具有1 - 6个碳原子的直链或支链烷基，其特例包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基和己基，优选甲基，乙基，正丙基和异丙基。 $R_1$ 特别优选的例子是异丙基， $R_2$ 特别优选的例子是甲基。

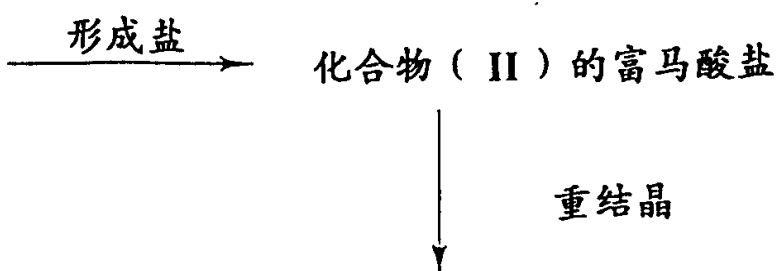
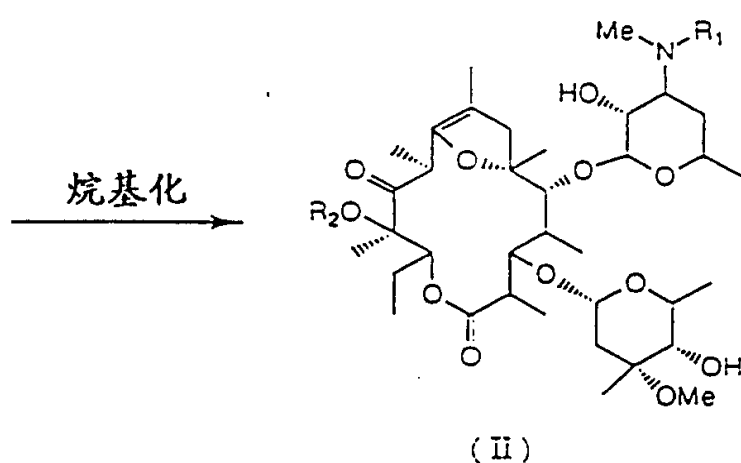
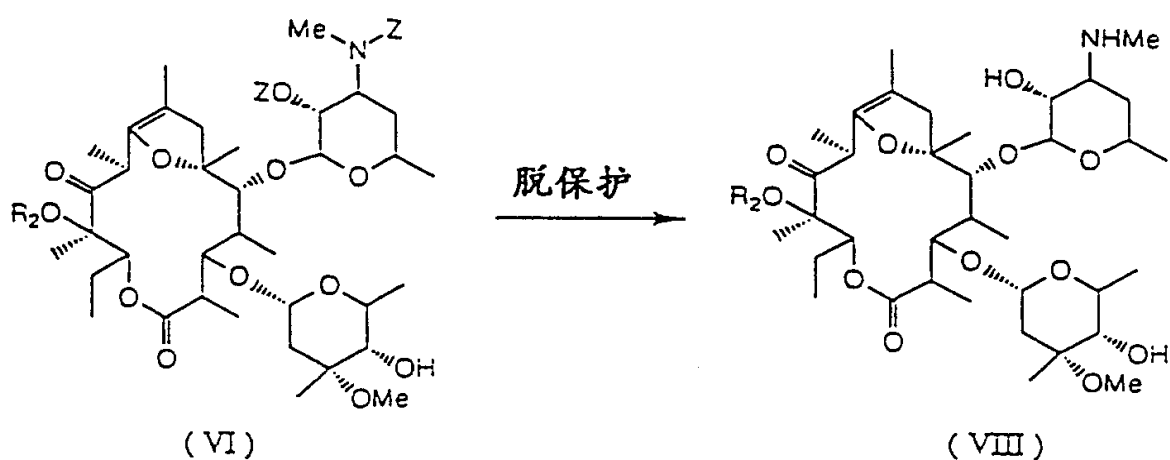
本发明制备方法的例子如下图所示（反应途径1）。

反应途径 1 - 1



(其中 R<sub>2</sub> 为低级烷基, Z 为苄氧羰基)

## 反应途径 1 - 2



纯化的化合物 ( II ) 的富马酸盐

(其中  $R_1$  为低级烷基,  $R_2$  为低级烷基,  $Z$  为苄氧羰基)

这样，红霉素 A[式 ( I ) 化合物]的 2' 位羟基在碱的存在下被乙酰化，之后 4" 位的羟基被甲酰化，然后进行形成半缩酮的反应，从而得到了式 ( III ) 化合物。反应的三个阶段，即，乙酰化，甲酰化和半缩酮的形成，优选地以一锅煮的方式进行。

第一步反应乙酰化中使用的碱的例子包括无机碱和有机碱如胺；优选的例子为有机碱如吡啶，三乙胺，二异丙基乙基胺，吡咯烷，哌啶，吗啉，二乙胺和二异丙胺，更优选吡啶。优选使用的溶剂是对反应的三个阶段，即，乙酰化、甲酰化和形成半缩酮惰性的溶剂，例如乙酸乙酯，丙酮，二氯甲烷和氯仿，更优选乙酸乙酯和丙酮，最优选乙酸乙酯。乙酰化试剂的例子包括乙酸酐，乙酰氯和乙酸钠，优选乙酸酐和乙酰氯，最优选乙酸酐。优选的反应温度为约 0 °C 到约 50 °C，更优选室温上下。反应时间一般为约 30 分钟到 3 小时，优选 1 小时到 2 小时。

第二步反应甲酰化中使用的甲酰化试剂的优选实例包括甲酸 - 乙酸酐和甲酸钠 - 乙酰氯，更优选甲酸 - 乙酸酐。可使用的碱的例子包括无机碱和有机碱如胺，优选吡啶，三乙胺，二异丙基乙基胺，吡咯烷，哌啶，吗啉，二乙胺和二异丙胺，其中更优选吡啶。但是，应当注意，如果乙酰化和甲酰化连续进行，第一步反应使用的碱可用于第二步反应，因此不需要使用另外的碱。甲酰化的反应温度优选地为约 - 40 °C 到约 5 °C，更优选 - 20 °C 到 0 °C，反应时间一般为约 1 小时到约 1 天，优选约 5 小时到约 12 小时。

第三步形成半缩酮的反应在酸性条件下进行。术语“酸性条件”表示在反应系统中存在酸。酸可以是有机酸，优选羧酸如乙酸或甲酸，更优选乙酸。如果以一锅煮的方式进行反应的三个阶段，乙酸或甲酸由反应的前面的阶段带入反应系统，由此，第三步所要进行的反应将在不加入酸的情况下进行。第三阶段优选的反应温度为室温到约 60 °C，更优选 40 °C 到 50 °C。反应时间一般为约 1 小时到约 1 天，优选约 2 小时到约 12 小时。

将所得到的式 ( III ) 化合物进行氧化反应以氧化 11 位羟基。氧化剂的例子包括有机氧化剂如二甲亚砷和 Dess-Martin Periodinane 试剂以及金属氧化剂如四氧化钨，优选的例子包括二甲亚砷 - 二环己基碳化二

亚胺和二甲亚砜-三氟乙酸酐，特别优选二甲亚砜-三氟乙酸酐，可使用任何对反应惰性的溶剂；如果使用二甲亚砜-三氟乙酸酐作为氧化剂，优选使用含卤素的溶剂如氯仿和二氯甲烷作为溶剂，更优选二氯甲烷。氧化反应的温度优选约-60℃到约0℃，更优选约-20℃到约-10℃。反应时间通常为约30分钟到约5小时，优选1小时到2小时。

所得到的式(IV)化合物在碱性条件下与烷基化试剂反应，使12位羟基烷基化。随后，脱去2'和4''位的保护基。在这种情况下，烷基化和脱去保护基的反应优选地以一锅煮的方式进行。

用于第一阶段烷基化反应的烷基化试剂例如卤代烷，甲基苯磺酸烷基酯和亚胺酸烷基酯，优选甲基苯磺酸烷基酯和卤代烷，这些烷基化试剂中烷基部分特别优选甲基。甲基化试剂的特例包括碘甲烷和甲基苯磺酸甲酯，优选甲基苯磺酸甲酯。可使用的碱的例子包括金属氢化物，金属氢氧化物和金属烷氧化物，优选金属氢化物，特别优选氢氧化钠。可使用任何对反应惰性的溶剂，优选极性非质子溶剂，更优选二甲基咪唑烷酮，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，四氢吡喃和乙腈，特别优选二甲基咪唑烷酮和二甲基甲酰胺。优选的反应温度为约0℃到约60℃，更优选0℃到30℃。反应时间一般为约1小时到约12小时，优选2小时到8小时。

第二阶段反应脱去保护基按普通脱去乙酰基和甲酰基的方法进行，优选在碱性条件下进行。可使用的碱的例子包括无机碱如碳酸氢钠和碳酸钾，更优选碳酸氢钠。可使用任何对反应惰性的溶剂，优选醇溶剂，更优选甲醇和乙醇。反应温度优选约40℃到约80℃，更优选50℃到60℃。反应时间一般为约1小时到约12小时，优选3小时到8小时。

如果烷基化和脱保护反应以一锅煮的方式进行，第一阶段反应烷基化可使用过量的碱，即，2当量或更多，优选约2当量；碱所产生的碱性可排除第二阶段反应中另外加入碱的必要。如果需要，各阶段之间的溶剂可非强制性地更换，例如用第二阶段反应的溶剂补充第一阶段反应的溶剂。

碱性条件下使由此制得的通式(V)化合物与过量苄氧羰基氯反应以使该化合物转化成通式(VI)化合物；然后，通过常规方法脱去引入

的苄氧羰基，由此通式 (VI) 化合物被转化为通式 (VIII) 化合物，接着，将其在碱性条件下与烷基化试剂反应，使其转化成通式 (II) 化合物，使用常规方法使其转化成富马酸盐。由苄氧羰基化，脱苄氧羰基，烷基化和向富马酸盐的转化组成的反应系列中，各阶段产物无需纯化直至形成通式 (II) 化合物的富马酸盐。

用于第一阶段的苄氧羰基化试剂的优选例子为苄氧羰基氯。可使用的碱的例子包括无机碱如碳酸氢钠和碳酸钾，优选碳酸钾。可使用任何对反应惰性的溶剂，但优选基于芳香烃类的溶剂，更优选甲苯等，反应温度优选为约 30 °C 到约 80 °C，更优选 45 °C 到 70 °C，特别优选约 60 °C 左右的温度。反应时间通常为约 2 小时到约 12 小时，优选 4 小时到 8 小时。应当注意，相对于通式 (V) 化合物，必须使用过量的苄氧羰基化试剂，优选 9 - 15 倍当量，更优选 10 - 12 倍当量。

第二阶段反应苄氧羰基的脱去按普通的脱保护方法进行。脱保护方法的例子为催化氢化，其中优选地使用钌-碳催化剂。氢的来源典型地为氢气，但也可使用甲酸铵。如果使用氢气作为氢的来源，催化氢化可在加压的条件下进行，压力范围优选约 2 到 5 个大气压，更优选 3 到 4 个大气压。可使用任何对反应惰性的溶剂，但优选醇溶剂等，更优选甲醇，乙醇等。反应温度为约 0 °C 到约 50 °C，优选约 10 °C 到约 30 °C，更优选室温及其附近的温度。反应时间的范围为约 30 分钟到约 3 小时，优选 1 小时到 2 小时。如果甲酸铵用作氢的来源，可使用任何对反应惰性的溶剂，但优选醇溶剂等，更优选甲醇，乙醇等。反应温度优选地为约 50 °C 到约 100 °C，更优选 60 °C 到 90 °C。反应时间一般为约 30 分钟到约 3 小时，优选 1 小时到 2 小时。

用于第三阶段的烷基化反应烷基化试剂的例子包括卤代烷和甲基苯磺酸烷基酯，优选卤代烷。这些烷基化试剂的烷基部分特别优选异丙基。异丙基化试剂的优选例子包括异丙基碘。可使用的碱的例子包括有机碱如胺，以及无机碱；优选例包括二异丙基乙胺，三乙胺，吗啉，哌啶，吡咯烷和吡啶，特别优选三乙胺。可使用任何对反应惰性的溶剂，但优选极性非质子溶剂，醇溶剂等，更优选二甲基咪唑烷酮，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，乙腈，四氢呋喃，甲醇，乙醇等，其中特别优选二甲基

咪唑烷酮，二甲基甲酰胺和乙腈。反应温度优选为约 50 °C 到约 100 °C，更优选 60 °C 到 80 °C。反应时间一般为约 3 小时到约 10 天，优选 5 小时到 10 小时。

第四阶段反应富马酸盐的转化按普通的形成盐的方法进行。溶剂优选使用醇溶剂，醚溶剂如四氢呋喃，丙酮等，更优选甲醇，乙醇，异丙醇等。反应温度优选为约 - 20 °C 到约 50 °C，更优选约 - 15 °C 到约室温。反应时间一般为约 1 小时到 6 小时，优选地为 3 小时到 4 小时。

如果需要可将上述得到通式 ( II ) 化合物的富马酸盐纯化。优选的纯化技术为重结晶。重结晶溶剂的例子包括非强制性地含水的酯溶剂、醇溶剂、醚溶剂及其混合物等，优选的例子包括乙醇、甲醇和异丙醇的混合溶剂和乙酸乙酯和水的混合溶剂；这些溶剂中，更优选甲醇和异丙醇的混合物，乙酸乙酯和水的混合物。在这些混合溶剂系统中，甲醇与异丙醇的比例可为约 10：90 到约 50：50，优选约 20：80 到约 30：70，乙酸乙酯与水的比例可为约 99.5：0.5 到 97：3，优选 99：1 到 98：2，更优选的值为约 98.5：1.5。

使用单一的或与水混合的乙酸乙酯作为溶剂进行重结晶时，得到不同于日本专利公开 No.56873/1994 描述的用甲醇和异丙醇的混合物重结晶得到的产物 ( 晶形 A ) 的结晶 ( 晶形 C 和 D )。这些结晶的粉末 X 射线衍射和热分析 ( DSC ) 数据显示于本申请所附的图中 ( 图 1 - 6 )。

在从甲醇和异丙醇的混合物中重结晶得到的结晶 ( 晶形 A ) 中，式 ( VII ) 化合物与富马酸的摩尔比为 2：1，使用单独的或与水混合的乙酸乙酯重结晶得到的结晶为其中式 ( VII ) 化合物与富马酸的摩尔比为 1：1 的晶形 C 或其中式 ( VII ) 化合物与富马酸的摩尔比为 2：1 的晶形 D。

在这些晶形中，已发现使用乙酸乙酯和水作为溶剂由通过，例如，用甲醇和异丙醇的混合物重结晶的方法粗纯化的式 ( VII ) 化合物富马酸盐 ( 例如，晶形 A ) 重结晶得到的晶形 D 具有更高的质量，例如当用作药物或其原料时，它比其他晶形具有更高的稳定性。

为了得到晶形 D，使用乙酸乙酯和水的混合物的重结晶优选地按下述方式进行：首先，在接近室温的温度下，将部分纯化的式 ( VII ) 化

合物的富马酸盐溶于或悬浮于乙酸乙酯，加入水后，将该溶液或该悬浮液冷却至约 - 10 °C 到约 - 20 °C。

下面提供的实施例是为了进一步说明本发明，而不以任何方式限制本发明。在下列叙述中，仅标  $^1\text{H}$  - NMR 特征峰数据。

#### 实施例 1：半缩酮形式[式 ( III ) 化合物]的合成

将红霉素 A ( 20.0g, 0.027mol ) 溶于乙酸酐 ( 3.34g, 0.033mol )，吡啶 ( 3.45g, 0.044mol ) 和乙酸乙酯 ( 80ml )，将该溶液在室温下搅拌 1 小时。然后，在冰 ( 0 °C ) 冷却下在该溶液中滴加甲酸 ( 11.29g, 0.245mol ) 和乙酸酐 ( 12.52g, 0.123mol )，将该混合物在冰冷却下搅拌 3 小时。然后，将该混合物逐步升温至室温并放置过夜。

将该混合物在 40 - 50 °C 加热约 2 小时。将该混合物降至室温后，将其溶于乙酸乙酯 ( 120ml ) 并将该溶液用冰水 ( 60ml  $\times$  2 ) 洗涤。将乙酸乙酯层用碳酸氢钠饱和水溶液 ( 120ml ) 和固体碳酸氢钠 ( 8g 或更多 ) 中和。将乙酸乙酯层分离，用水 ( 40ml  $\times$  3 ) 和饱和盐水 ( 40ml ) 洗涤，用无水硫酸钠干燥过夜。

过滤后真空浓缩滤液。将残留物用己烷 ( 136ml ) 回流约 30 分钟，然后冷却。加入乙酸乙酯 ( 24ml ) 后，搅拌下冷却至 0 °C。将所得结晶分离并用己烷 ( 20ml ) 洗涤，得到白色结晶状标题化合物 ( 15.8g, 74 % )。

m.p.: 200 - 208 °C ( 乙酸乙酯 - 己烷 )

$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CDCl}_3$  ): 0.89 ( 3H, t, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_3$  ), 2.05 ( 3H, s, 2'- $\text{OCOCH}_3$  ),

2.27 ( 6H, s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ), 3.36 ( 3H, s, 3''- $\text{OCH}_3$  ),

3.83 ( 1H, s, 11- $\text{CH}(\text{OH})$  ), 8.20 ( 1H, s, 4''- $\text{OCHO}$  )。

#### 实施例 2：氧化形式[式 ( IV ) 化合物]的合成

将一部分实施例 1 制备的化合物 ( 10.0g, 0.013mol ) 和二甲亚砜 ( 2.64g, 0.032mol ) 溶于二氯甲烷 ( 50ml )。用冰 - 氯化钠将反应系统冷却至 - 20 °C，在 - 10 °C 或更低的温度下在反应混合物中滴加三氟乙酸酐 ( 3.36g, 0.016mol )，将其搅拌 20 分钟。另外，使反应系统保持在 - 20 °C，在 - 10 °C 或更低的温度下滴加三乙胺 ( 3.49g, 0.034mol ) 并继续搅拌 20 分钟。加入碳酸氢钠饱和水溶液 ( 50ml ) 后，

将混合物搅拌 20 分钟。用水 ( 50ml × 3 ) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥过夜。

真空浓缩二氯甲烷后, 将己烷 ( 100ml ) 加入糖浆状残留物中, 将其搅拌加热形成溶液。溶液冷却后, 加入二氯甲烷 ( 2.5ml ) 并将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时。过滤回收结晶, 用 2.5 % 二氯甲烷 - 己烷 ( 30ml ) 洗涤, 得到白色结晶状标题化合物 ( 6.49g, 65 % )。

m.p.: 186 - 188 °C ( 二氯甲烷 - 己烷 )

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90(3H, t, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.04(3H, s, 2'-OCOCH<sub>3</sub>), 2.26(6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.33(3H, s, 3"-OCH<sub>3</sub>), 4.53(1H, d, 1'-H), 4.84(1H, d, 1"-H), 4.97(1H, dd, 13-H), 8.21(1H, s, 4"-OCHO).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 208.4(11-C=O).

### 实施例 3: 脱保护形式[式 ( V ) 化合物 ( R<sub>2</sub>: 甲基 )]的合成

在二甲基甲酰胺 ( 30ml ) 中加入 60 % 氢氧化钠 ( 1.02g, 0.026mol ); 在该混合物中加入实施例 2 制备的化合物 ( 10.0g, 0.13mol ) 并将所得混合物搅拌 30 分钟。滴入甲基苯磺酸甲酯 ( 2.38g, 0.013mol ) 后, 将该混合物首先在 0 - 5 °C 搅拌 1 小时, 然后在 15 - 20 °C 搅拌 1.5 小时。加入甲醇 ( 60ml ), 将该混合物在 60 °C 加热 5 小时。将如此加热的混合物放置过夜。

将所有混合物真空浓缩, 搅拌下将浓缩液滴入 40 °C 温水 ( 150ml ) 中, 分离出沉淀。在 40 °C 下, 将沉淀在 40 °C 温水 ( 150ml ) 中继续搅拌 30 分钟以分离沉淀。将沉淀在 50 °C 干燥 4 小时, 得到脱保护形式粗品 ( 7.9g, 85 % )。

将脱保护形式粗品溶于丙酮 ( 12.6ml ), 加入 10 % 氨水 ( 5.9ml ) 以结晶。为了相分离和洗涤, 将该混合物首先在 15 - 25 °C 下搅拌 1 小时, 然后, 在 - 5 到 - 10 °C 下搅拌 1 小时。分离, 洗涤, 在 50 °C 下干燥 3 小时后, 得到标题化合物浅黄色结晶 ( 5.5g, 59 % )。

m.p.: 168 - 174 °C ( 氨水 - 丙酮 )

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85(3H, t, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.68(3H, s, 8-CH<sub>3</sub>), 2.28(6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.06(3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.34(3H, s, 3"-OCH<sub>3</sub>), 4.37(1H, d, 1'-H), 4.97(1H, d, 1"-H), 5.63(1H, dd, 13-H).

#### 实施例 4: 苄氧羰基化物[式 (VI) 化合物 (R<sub>2</sub>: 甲基)]的合成

在甲苯 (55ml) 中, 加入实施例 3 制备的化合物 (5.5g, 0.0076mol) 和固体碳酸氢钠 (9.5g, 0.113mol)。随后, 在 70 - 80 °C 搅拌下加入苄氧羰基氯 (18.0g, 0.106mol) 并将该混合物在相同的温度下加热 4 小时。然后, 将液体反应混合物在室温下放置过夜。

在液体反应混合物中加入吡啶 (4.02g, 0.05mol), 将其搅拌 30 分钟。随后, 加入碳酸氢钠饱和水溶液 (38.5ml) 并将该混合物搅拌 10 分, 然后加入乙酸乙酯 (38.5ml), 搅拌该混合物, 相分离, 用水洗涤有机层。将有机层进一步用饱和食盐水 (38.5ml) 洗涤并用无水硫酸钠干燥。

将全部混合物真空浓缩。在残留物中加入乙腈 (27.5ml), 将所得溶液用己烷 (187ml × 5) 洗涤以相分离。将乙腈层真空浓缩。在残留物中加入甲醇 (13.5ml), 将该混合物首先在 15 - 25 °C 搅拌 1 小时, 然后在 0 °C 或更低的温度下搅拌 1 小时。过滤回收沉淀出的结晶, 将其在 50 °C 下干燥 3 小时, 得到标题化合物的白色结晶 (4.0g, 54%)。

m.p.: 122 - 126 °C (甲醇)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.96(3H, t, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.68(3H, s, 8-CH<sub>3</sub>), 3.03-3.37(3H, d, 3"-OCH<sub>3</sub>), 3.06(3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 5.03-5.21(4H, m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> × 2), 5.63(1H, dd, 13-H), 7.28-7.34(10H, m, 2'-OCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3'-NOCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### 实施例 5: 脱苄氧羰基化物[式 (VIII) 化合物 (R<sub>2</sub>: 甲基)]的合成

在甲醇 (36.8ml) 中, 加入实施例 4 制备的化合物 (4.0g, 0.004mol), 10% 钯-碳 (0.4g) 和甲酸铵 (1.03g), 加热回流 1 小时。滤除钯-碳, 然后真空蒸除甲醇。将残留物溶于乙酸乙酯 (40ml) 并用碳酸氢钠饱和水溶液 (16ml) 洗涤该溶液; 相分离。将所得有机层首先用水 (16ml × 2), 然后用饱和盐水 (16ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤除无水硫酸钠以后, 真空浓缩有机层, 得到脱苄氧羰基化物白色结晶状粗品 (2.0g, 69%)。

m.p.: 187 - 190 °C (悬浮在己烷中纯化后)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.95(3H, t, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.68(3H, s, 8-CH<sub>3</sub>),

2.47(3H, s, 3'-NHCH<sub>3</sub>), 3.06(3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.21(1H, dd, 2''-H),  
3.33(3H, s, 3''-OCH<sub>3</sub>), 4.37(1H, d, 1'-H), 4.96(1H, d, 1''-H), 5.61-  
5.65(1H, dd, 13-H).

### 实施例 6: 富马酸盐[式 (VII) 化合物富马酸盐]的合成

在二甲基咪唑烷酮 (35ml) 中, 加入实施例 5 制备的化合物 (10g, 0.014mol), 异丙基碘 (23.8g, 0.14mol) 和三乙胺 (16.95g, 0.17mol) 形成溶液, 将其在 70 - 75 °C 加热 7 - 8 小时, 并放置过夜. 用乙酸乙酯 (200ml) 和 2.5 % 氨水 (75ml) 萃取及洗涤后, 将该溶液用水洗 (150ml × 2), 然后用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥. 真空浓缩乙酸乙酯后, 将残留物和富马酸 (0.84g, 0.0073mol) 溶于甲醇 (250ml). 搅拌下, 将异丙醇 (75ml) 慢慢滴入该溶液得到富马酸盐的形式. 将含富马酸盐化物的液体反应混合物首先在室温下搅拌 1 小时, 然后在 0 °C 下搅拌 1 小时, 最后在 -15 °C 下搅拌 1 小时, 随后真空过滤, 得到标题化合物白色结晶 (7.9g, 69 %).

m.p.: 194 - 197 °C (甲醇 - 异丙醇)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): 0.94(3H, t, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
1.73(3H, s, 8-CH<sub>3</sub>), 3.05(3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.08(1H, dd, 4''-H),  
3.35(3H, s, 8''-OCH<sub>3</sub>), 4.43(1H, d, 1'-H), 4.96(1H, d, 1''-H),  
5.60-5.63(1H, dd, 13-H), 6.78(1H, s, 1/2(=CH-COOH)<sub>2</sub>).

### 实施例 7: 富马酸盐[式 (VII) 化合物富马酸盐]的部分纯化

将实施例 6 中制备的化合物 (10.0g, 0.0123mol) 溶于甲醇 (25ml), 向该溶液中慢慢滴加异丙醇 (75ml). 将液体反应混合物首先在室温下搅拌 1 小时, 然后在 0 °C 搅拌 1 小时, 最后在 -15 °C 搅拌 1 小时, 完成结晶. 真空过滤得到标题化合物的部分纯化产物白色结晶 (9.25g, 92.5 %).

m.p.: 194 - 197 °C (甲醇 - 异丙醇)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): 0.94(3H, t, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
1.73(3H, s, 8-CH<sub>3</sub>), 3.05(3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.08(1H, dd, 4''-H),  
3.35(3H, s, 8''-OCH<sub>3</sub>), 4.43(1H, d, 1'-H), 4.96(1H, d, 1''-H),  
5.60-5.63(1H, dd, 13-H), 6.78(1H, s, 1/2(=CH-COOH)<sub>2</sub>).

### 实施例 8: 富马酸盐[式 (VII) 化合物富马酸盐]的精制

室温下, 将实施例 7 得到的部分纯化的富马酸盐 ( 10g , 0.123mol ) 溶于乙酸乙酯 ( 100ml ) . 滴入水 ( 1.5ml ) 后, 将该溶液首先在室温下搅拌 1 小时, 然后在 0 °C 搅拌 1 小时, 最后在 - 10 °C 搅拌 4 小时. 真空过滤得到标题化合物的精制产物白色结晶 ( 9.04g , 90.4 % ) .

m.p.: 199 - 200 °C ( 1.5 % 水 - 乙酸乙酯 )

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$  ): 0.94 ( 3H, t, 13- $\text{CH}_2\text{CH}_3$  ),

1.73 ( 3H, s, 8- $\text{CH}_3$  ), 3.05 ( 3H, s, 12- $\text{OCH}_3$  ), 3.08 ( 1H, dd, 4"-H ),

3.35 ( 3H, s, 8"- $\text{OCH}_3$  ), 4.43 ( 1H, d, 1'-H ), 4.96 ( 1H, d, 1"-H ),

5.60-5.63 ( 1H, dd, 13-H ), 6.78 ( 1H, s, 1/2 ( = $\text{CH-COOH}$  )<sub>2</sub> ).

### 实施例 9: 富马酸盐[式 (VII) 化合物富马酸盐]的合成

在甲苯 ( 55ml ) 中, 加入实施例 3 得到的化合物 ( 9.5g , 0.013mol ) 和固体碳酸氢钠 ( 16.4g , 0.195mol ) . 搅拌下, 在 70 °C 或更高的温度下滴加苄氧羰基氯 ( 31.1g , 0.183mol ) , 将该混合物在相同的温度下加热 4 小时, 随后在室温下放置过夜.

在液体反应混合物中加入吡啶 ( 6.94g , 0.086mol ) , 然后将其搅拌 30 分钟. 加入碳酸氢钠饱和水溶液 ( 66.5ml ) 后, 将该混合物搅拌 10 分钟并加入乙酸乙酯 ( 66.5ml ) . 将所得液体混合物搅拌, 分出有机层, 将有机层用水和饱和盐水 ( 66.5ml ) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥.

将全部混合物真空浓缩并将残留物溶于甲醇 ( 128ml ) . 在该溶液中, 加入 10 % 钨-碳 ( 1.28g ) , 在氢气氛中, 在加压下 ( 3 - 4 个大气压 ) 室温搅拌 1 小时. 滤除钨-碳后, 真空蒸除甲醇. 将残留物溶于乙酸乙酯 ( 120ml ) , 用碳酸氢钠饱和水溶液 ( 50ml ) 洗涤, 相分离. 将所得有机层用水 ( 50ml  $\times$  2 ) 然后用饱和盐水 ( 50ml ) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥. 滤除无水硫酸钠后, 真空浓缩乙酸乙酯, 得到油状脱苄氧羰基化物[式 (VIII) 化合物 (  $\text{R}_2$ : 甲基 ) ].

无需纯化, 将脱苄氧羰基化物与异丙基碘 ( 20.0g , 0.118mol ) 和三乙胺 ( 13.2g , 0.131mol ) 一起溶于二甲基咪唑烷酮, 将该溶液在 70 - 75 °C 加热 7 - 8 小时, 随后放置过夜. 用乙酸乙酯 ( 100ml ) 和 2.5

% 氨水 ( 50ml ) 萃取和洗涤后, 将该溶液用水 ( 50ml × 2 ) 和饱和盐水 ( 50ml ) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥. 真空浓缩乙酸乙酯后, 将残留物和富马酸 ( 0.76g, 0.0066mol ) 溶于甲醇 ( 25.0ml ), 搅拌下慢慢滴加异丙醇 ( 75.0ml ) 以形成结晶. 将该溶液在室温下搅拌 1 小时, 在 0 ℃ 下搅拌 1 小时, 在 - 15 ℃ 搅拌 1 小时. 真空过滤并干燥, 得到标题化合物白色结晶 ( 6.5g, 60.0 % ).

m.p.: 194 - 197 ℃ ( 甲醇 - 异丙醇 )

<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub> ): 0.94(3H, t, 13-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

1.73(3H, s, 8-CH<sub>3</sub>), 3.05(3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.08(1H, dd, 4''-H),

3.35(3H, s, 8''-OCH<sub>3</sub>), 4.43(1H, d, 1'-H), 4.96(1H, d, 1''-H),

5.60-5.63(1H, dd, 13-H), 6.78(1H, s, 1/2(=CH-COOH)<sub>2</sub>).

#### 实施例 10: 式 ( VII ) 化合物富马酸盐结晶的稳定性试验

下面试验与晶形有关的式 ( VII ) 化合物富马酸盐结晶的稳定性差异. 用于试验的结晶为通过用甲醇 - 异丙醇重结晶式 ( VII ) 化合物富马酸盐而制备的晶形 A 和通过用单一的或与水混合的乙酸乙酯重结晶制备的晶形 C 和 D.

将各晶体精确地称重并在充满 80 ℃ 热空气的恒温室中进行加速试验. 在给定的时间间隔将每个结晶样品取出恒温室并将其全部溶于 50 % 乙腈, 得到约 1mg/ml 浓度. 在 2ml 该溶液中加入 2ml 内标溶液(由 100mg 对苯甲酸环己基酯溶于 2ml 50 % 乙腈组成), 然后, 将混合物的总量调至 10ml, 取其中 100 μ l 在下文所述的条件下进行 HPLC 分析, 通过样品与内标峰面积的比例测定各结晶的百分保留值.

#### HPLC 条件

仪 器 : Multi-Solvent Feed System M600(Waters, Inc.); Multi-Functional Detector Model 490(Waters.Inc.); Full-Auto Sample Processon M712(Waters,Inc.); Data Module Model 740(Waters,Inc.); Temperature Control Module (Waters, Inc.); Column Heater Module(Waters,Inc.)

柱 : YMC A - 212, C<sub>8</sub> ( Y.M.C.Co.,Ltd )

洗脱液: 50 % 乙腈 + 低频试剂 PIC B - 5 ( Waters.Inc. )

流速: 1ml/min

测定波长: 205nm

柱温: 40℃

内标: 对苯甲酸环己基酯

结果显示于图 7, 试验条件下, 晶形 A 第 70 天的保留率为约 60%, 而晶形 C 和 D 甚至在第 70 天时, 保留率仍有 80%。

#### 实施例 11: 湿润条件下式 (VII) 化合物富马酸盐结晶的稳定性试验

下面试验与晶形有关的式 (VII) 化合物富马酸盐结晶在湿润条件下的稳定性。试验方法和条件与实施例 10 相同, 只是加速试验在温度为 80℃, 由氯化钠饱和水溶液保持相对湿度为 75% 的干燥器中进行。

结果显示于图 8, 从它我们可以看到, 在湿润条件下, 晶形 A 和 D 比晶形 C 更稳定。

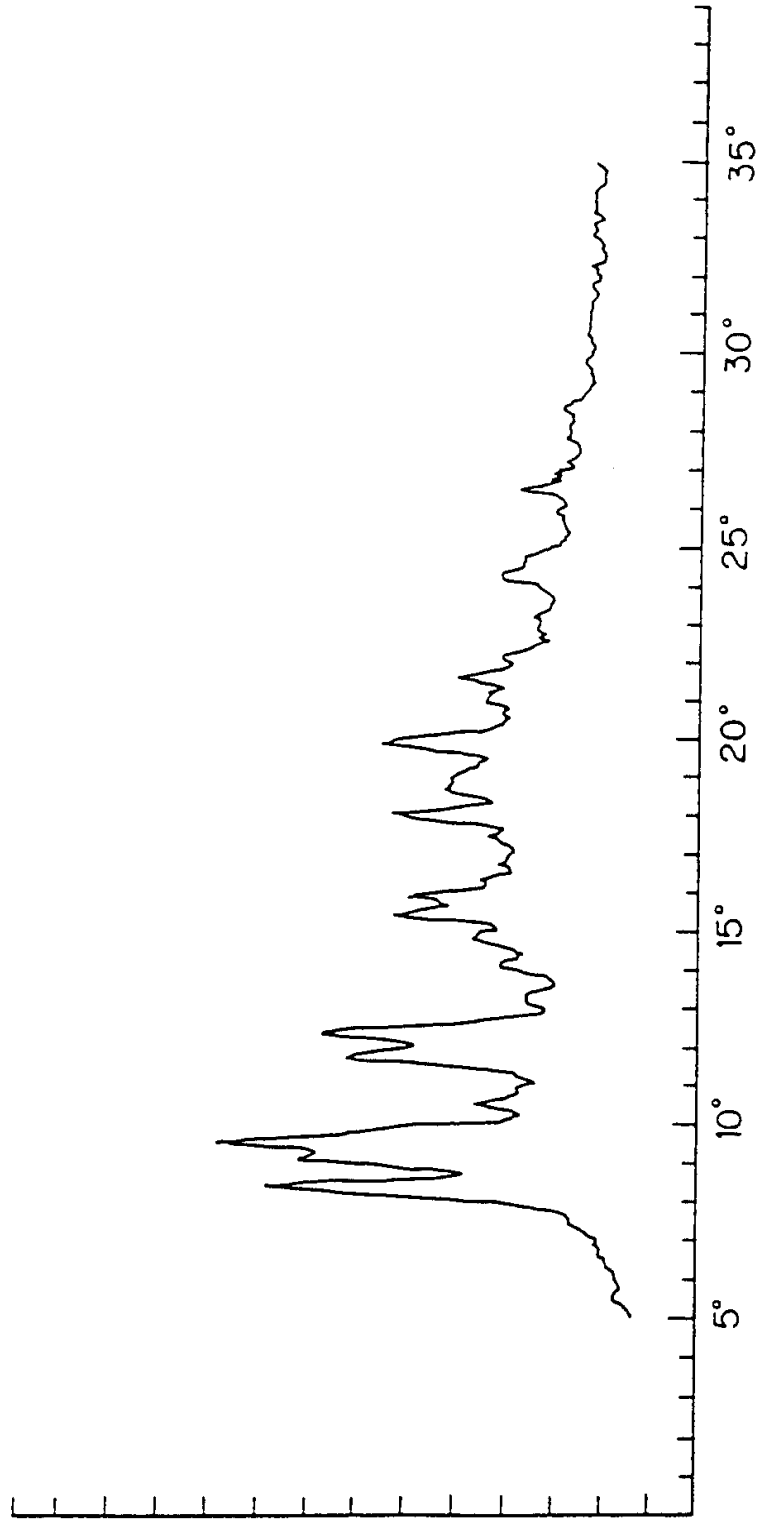
上述两个试验结果说明晶形 D 比其他晶形更稳定。

#### 本发明的工业实用性

本发明的方法具有下列优点: (1) 仅通过重结晶就可完成得到纯形式的最终产物所需的各阶段反应的纯化; (2) 红霉素 A 2' 位羟基乙酰化和 4'' 位羟基甲酰化以及形成半缩酮的反应可以一锅煮的方式进行, 另外, 12 位羟基的烷基化反应, 以及 2' 位乙酰基和 4'' 位甲酰基的消去反应也可以一锅煮的方式进行。因此, 本发明的方法也比在先技术的方法步骤少的方式得到目的化合物, 因而, 在商业上具有实际的利益。

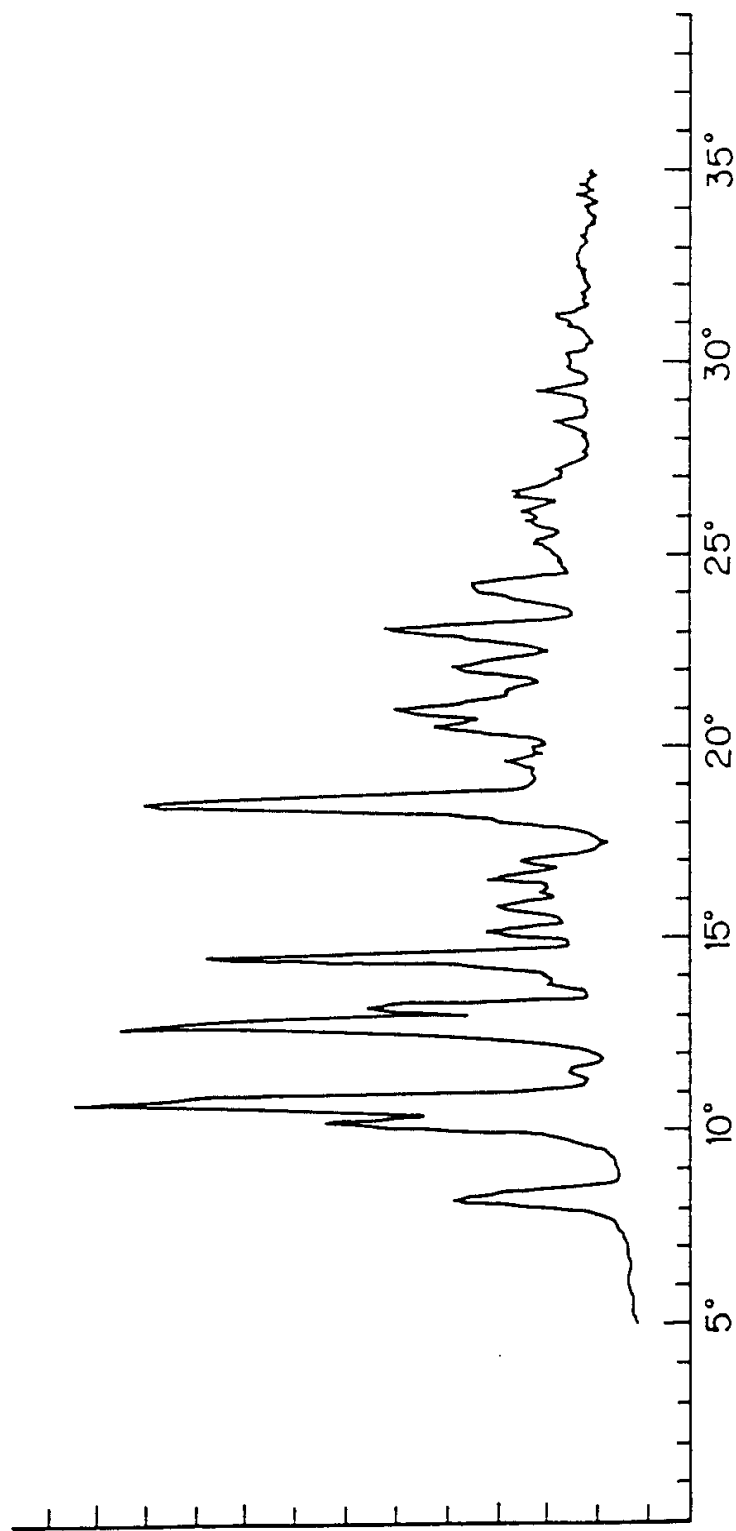
另外, 本发明的方法可得到比以前得到的用作药物或其原料的结晶质量更高, 如稳定性更高的式 (II) 化合物富马酸盐晶形。

图 1



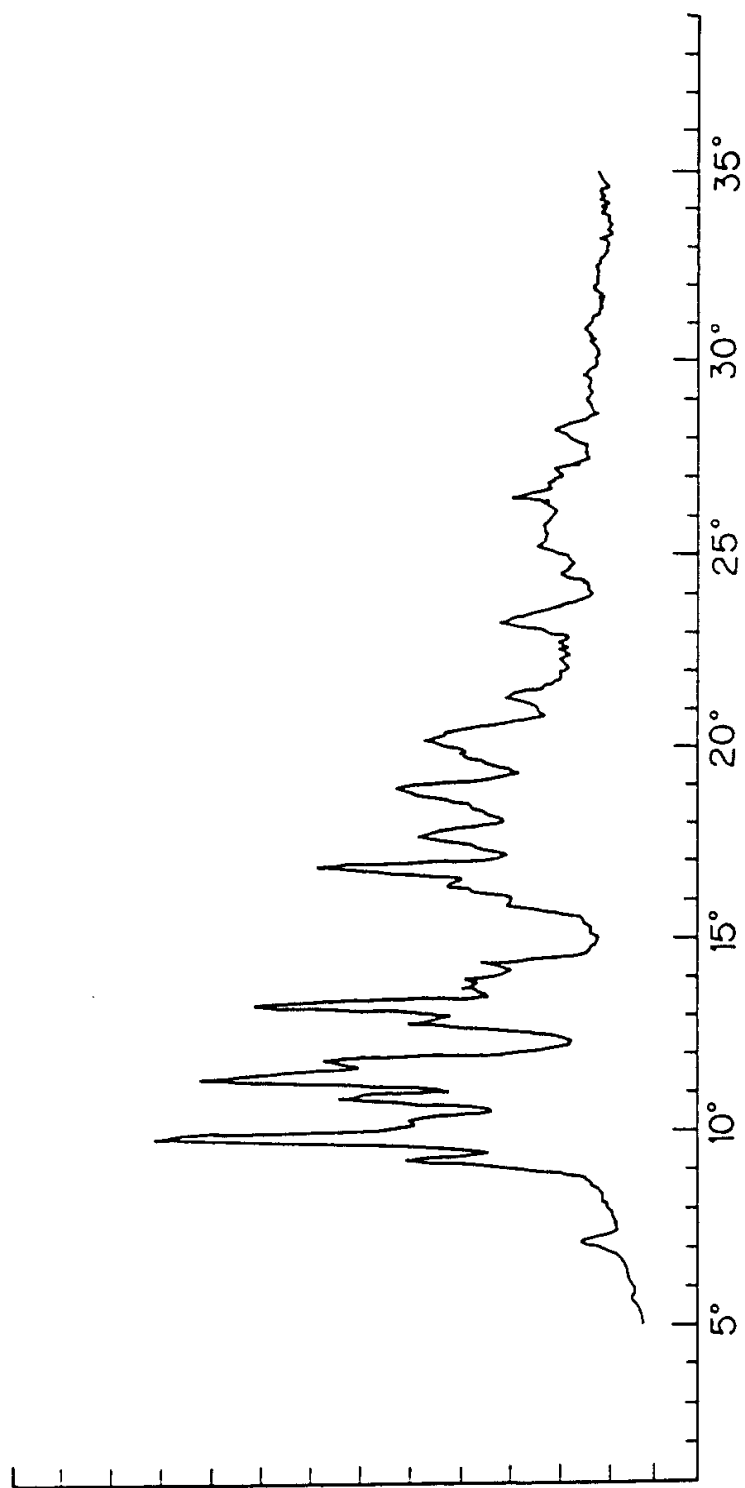
折射角  $2\theta$

图 2



折射角  $2\theta$

图 3



折射角  $2\theta$

图 4

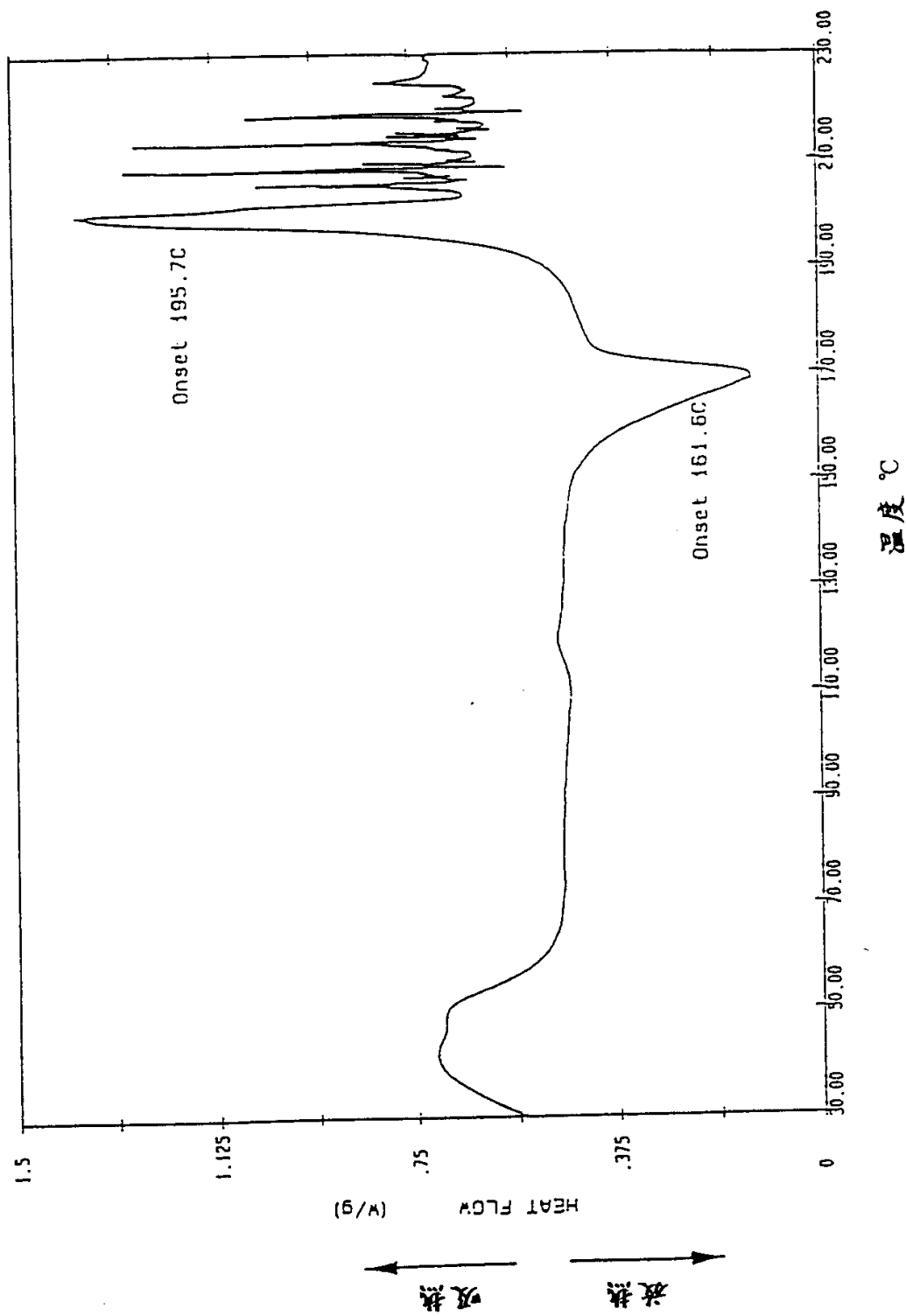


图 5

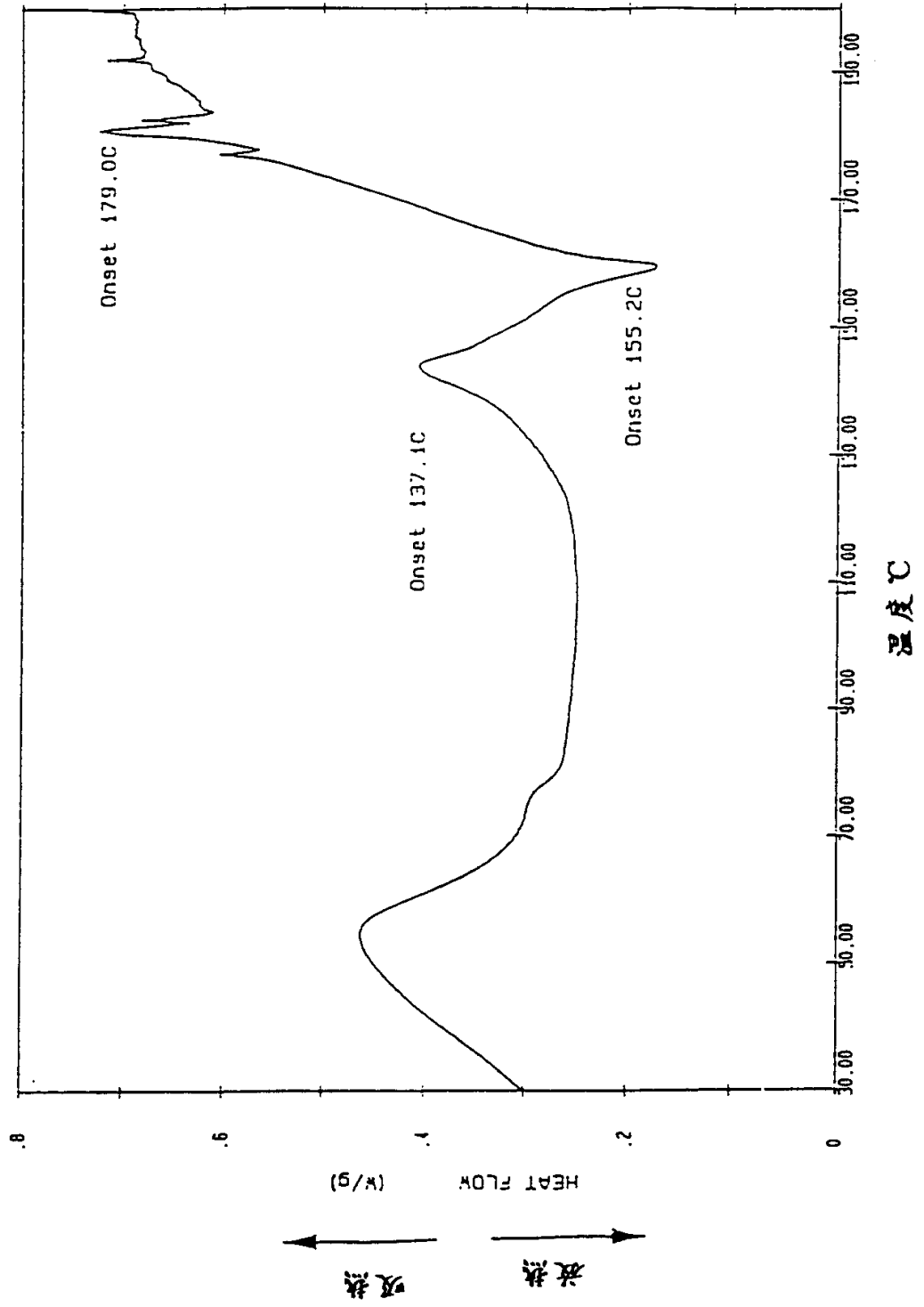
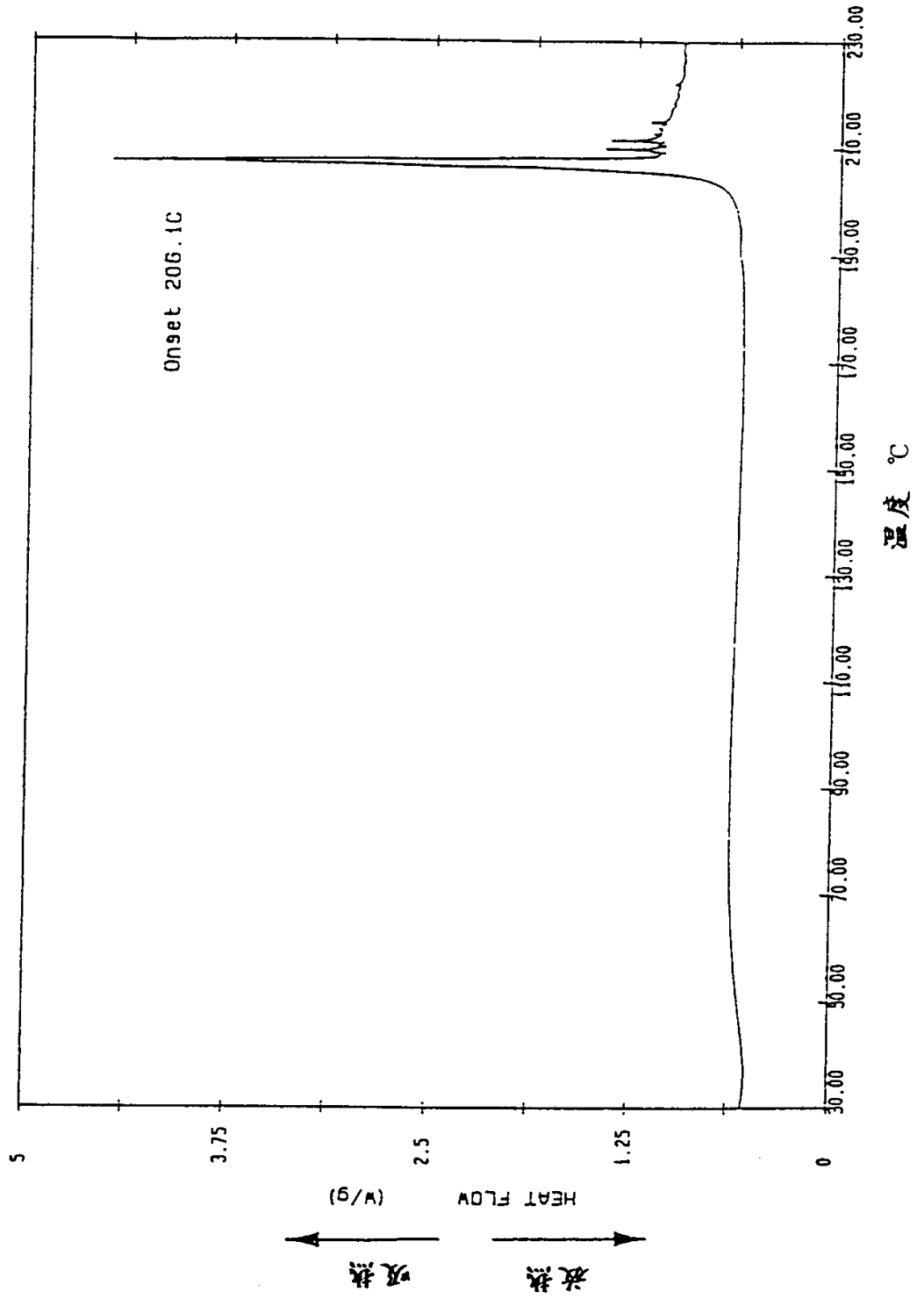
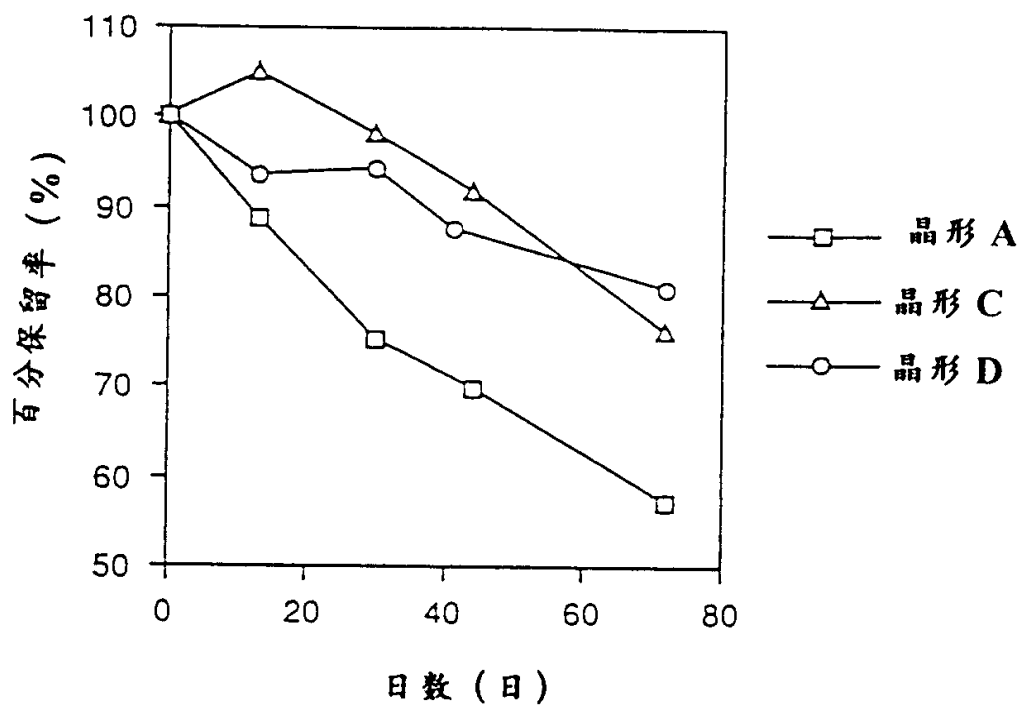


图 6



# 图 7

各结晶的热稳定性



# 图 8

各结晶的湿稳定性

