[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07H 17/08
C07H 1/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01811462.8

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1205218C

[22] 申请日 2001.5.7 [21] 申请号 01811462.8
[30] 优先权
[32] 2000.5.15 [33] IN [31] 515/DEL/2000
[86] 国际申请 PCT/IB2001/000770 2001.5.7
[87] 国际公布 WO2001/087807 英 2001.11.22
[85] 进入国家阶段日期 2002.12.20
[71] 专利权人 兰贝克赛实验室有限公司
地址 印度新德里
[72] 发明人 M·萨勒曼 P·C·雷
K·K·甘加基德加
H·N·拉德罗尔 N·库马尔
审查员 王景华

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 沙永生

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 选择性甲基化红霉素 A 衍生物的低成本方法

[57] 摘要

本发明涉及一种成本低、利于工业应用的选择性甲基化红霉素 A 衍生物 6 - 位上羟基的方法。

ISSN1008-4274

1. 一种选择性甲基化红霉素 A 衍生物 6-位羟基的方法，该方法包括在甲苯和极性非质子溶剂的混合物中有碱存在下，用甲基化剂甲基化红霉素 A 衍生物,其中所述甲基化剂为碘代甲烷、溴代甲烷、氯代甲烷、硫酸二甲酯、对甲苯磺酸甲酯或甲磺酸甲酯，所述极性非质子溶剂选自二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺和六甲基磷酸三酰胺，甲苯和极性非质子溶剂的配比为 1：1～1：5，所述碱是氢氧化钾、氢氧化钠、氢化钠或氢化钾。

2. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述红霉素 A 衍生物是不具有取代基或者用取代基替换(1)2′和 4′羟基上的氢原子或(2)3′-二甲胺基上的甲基或(3) 2′和 4′羟基上的氢原子和 3′-二甲胺基上的甲基的红霉素 A，所述的取代基选自三甲基甲硅烷基和苄氧基羰基。

3. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述极性非质子溶剂选自二甲基亚砜。

4. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于每摩尔红霉素 A 衍生物使用 1.0～2.0 摩尔的碱。

5. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于甲苯和极性非质子溶剂的比例为 1：1。

6. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述反应是在 5～100℃ 的温度下进行的。

7. 权利要求 6 所述的方法，其特征在于所述反应是在 5～15℃ 的温度下进行的。

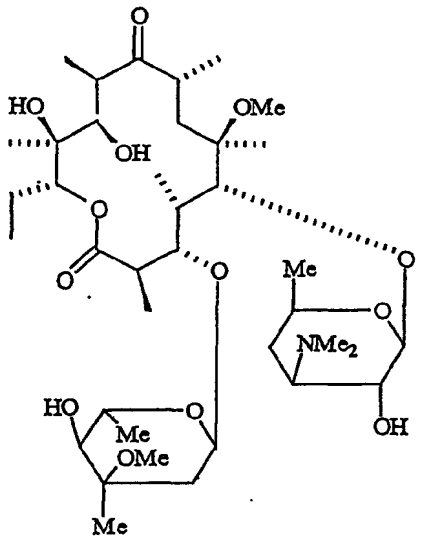
选择性甲基化红霉素A衍生物的低成本方法

发明领域

本发明涉及一种成本低、利于工业应用的选择性甲基化含6位羟基的红霉素A衍生物基的方法。

发明背景

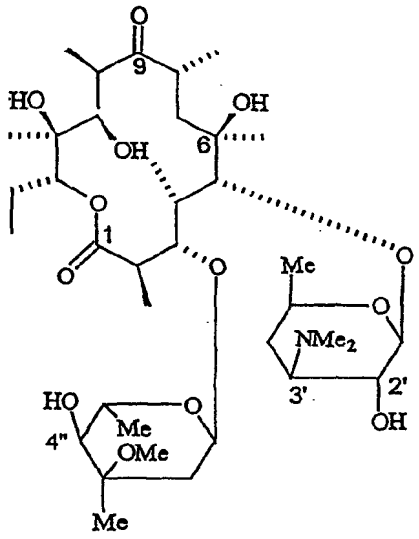
式I所示的6-O-甲基红霉素A(甲红霉素)是第二代半合成 大环内酯类抗生素，并对革兰氏阳性细菌、某些革兰氏阴性细菌、厌氧细菌、支原体和衣原体呈现优良的抗菌活性。



通式 I

而且，在生理PH下具有更高的稳定性，使其成为其母体化合物-红霉素-更优越的替代品。甲红霉素对于上呼吸道和下呼吸道感染，因衣原体、支原体和军团菌引起的感染，软组织感染和铲除幽门螺杆菌(H. pylori)是一种有用的治疗药物(当和酸抑制剂混合使用时)。

合成甲红霉素的关键步骤是选择性甲基化式II所示红霉素A的6-羟基位，这主要是由于红霉素A具有许多羟基。



通式II

在美国专利No.4,331,803中，说明了一种在极性溶液中有碱存在下，用甲基化剂甲基化红霉素A衍生物的6-位羟基。通过这一方法，除了得到6-O-甲基形式的产物外，也会得到非6-位羟基被甲基化的化合物，因此，需要一种良好的纯化技术以获得所需的6-O-甲基形式，这样就显著降低了产率。

美国专利No.4,672,109所述的另一个用于进行选择性甲基化的方法建议使用极性非质子溶剂如二甲基亚砜(DMSO)，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，六甲基磷酸三酰胺、含有这些溶剂中两种或多种的混合物或者含有这些溶剂中一种和四氢呋喃的混合物。在已有技术中最优选的溶剂的例子是DMSO和四氢呋喃混合物，用于影响所需的甲基化，接着用二甲胺水溶液终止反应并用正己烷萃取。

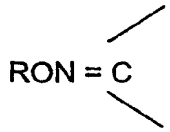
从商业视角来看，上述程序的主要限制是四氢呋喃的回收变得极难完成，这是由于它基本上均匀分散在二甲基亚砜水层和正己烷层中，和正己烷形成沸点恒定的共沸物。四氢呋喃是一种昂贵的溶剂，是生产甲红霉素的综合成本中显著的成本因素。因此，不完成四氢呋喃的回收会使上述方法成本很高，在商业规模上变得没有吸引力。而且，四氢呋喃的使用增加了火灾和爆炸的危险。

发明概述

本发明的目的是研制一种在商业上可行的替代溶剂体系，其中不使用四氢呋喃来进行红霉素A衍生物的选择性甲基化，而且在商业规模上易于分离和回收。

本发明涉及一种用于在红霉素A衍生物的6-位进行选择性甲基化，替换2′和4′羟基上的氢原子和/或用常规方法制备的3′-二甲基氨基上的甲基的方法，其中术语“红

霉素 A 衍生物”是指在有机合成中不具有取代基或者具有常规取代基的红霉素 A。红霉素 A 衍生物也包括 2′,4′-二（三甲基甲硅烷基或 2′-苯甲氧甲酰基或 3′-二苯甲氧甲酰基）红霉素 A 衍生物。而且，红霉素 A 衍生物也包括在 9-位上具有如下通式所示基团的“红霉素 A 9 肟”，



式中，R 为氢原子或如取代或非取代低级烷基、甲基取代芳基、取代烷氧基或烷硫基的取代基。

更具体地说，本发明涉及一种包括将红霉素 A 衍生物溶于甲苯和极性非质子溶剂，并在有碱存在下将其和甲基化剂反应的方法。

上述甲基化反应在甲苯和偶极性非质子溶剂中受到一定影响，极性非质子溶剂的优选例子为二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺，六甲基磷酸三酰胺等。甲苯和偶极性非质子溶剂的比例在 1：1～1：5 之间，较好的是 1：1。

甲基化剂的例子为碘代甲烷、溴代甲烷等卤代甲烷，硫酸二甲酯，对甲苯磺酸甲酯，甲磺酸甲酯等。

合适的碱选自氢氧化钾、氢氧化钠、氢化钠、氢化钾等。

通常，反应可以在最高为 100℃、较好为 5～25℃，更好为 5～15℃ 下进行。但是，在较高的温度下进行甲基化反应会导致不需要的产物的形成，因此需要额外的纯化才能获得纯 6-O-甲基形式，这样就降低了产率。

上述反应可以在 1～12 小时内有效地完成。但是，所需时间的长短是根据反应温度、浓度和是否进行有效搅拌等因素而变化的。

反应混合物在二甲胺水溶液中终止反应，并再加入水。分离甲苯层并进行真空蒸馏回收作为回收溶剂的纯甲苯和所需要的甲基化化合物。

以下部分，通过实施例说明了优选的实施方式，用于说明本发明的方法。但是这决不是用来限制本发明的范围的。

发明的具体说明

实施例 1

6-O-甲基-2′-O-苄氧基羰基红霉素 A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)肟]的制备

在 20～25℃ 下，边搅拌边将 2′-O-苄氧基羰基红霉素 A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基

乙基)肟](125 克，0.131 摩尔)溶于甲苯(1875 毫升)和二甲基亚砜(1875 毫升)的混合物中。将反应混合物冷却至约 10℃，在此温度下边搅拌边加入硫酸二甲酯(24.7 克，0.196 摩尔)和氢氧化钾(12.96 克，0.196 摩尔)。在此温度下搅拌约 2 小时。反应结束后，用水稀释此反应混合物并分离各层。再将水层用甲苯(2×250 毫升)萃取，并用水洗涤甲苯混合层。通过减压蒸馏从甲苯层回收溶剂，制得 121 克粗制 6-O-甲基-2′-O-苄氧基-羰基红霉素 A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)肟]，再经过结晶后制得 84 克(理论产率为 65%)的纯产物。回收的甲苯为 2257 毫升，(95%v/v)，通过 GC 测得的纯度为 99.5%。

实施例 2

6-O-甲基-2′-O,3′-N-二(苄氧基羰基)-N-二甲基红霉素 A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)肟]的制备

在 20～25℃下，边搅拌边将 2′-O,3′-N-二(苄氧基羰基)-N-二甲基红霉素 A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)肟](5 克，0.0051 摩尔)溶于甲苯(75 毫升)和 DMSO (75 毫升)的混合物中。将反应混合物冷却至约 10℃，加入碘代甲烷(0.79 克，0.0055 摩尔)和氢氧化钾(0.37 克，0.0055 摩尔)。在此温度下搅拌约 1 小时。反应结束后，用二甲胺水溶液(40% w/v)终止反应混合物，往其中加入水，搅拌并分离各层。用甲苯(2×10 毫升)萃取水层，并在真空下从甲苯混合层回收甲苯(87 毫升，92%v/v，GC 测得纯度大于 99%)，制得 4.29 克粗制 6-O-甲基-2′-O,3′-N-二(苄氧基羰基)-N-二甲基红霉素 A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基)肟]，再经过结晶后得到 3.56 克(产率为 70%)。

实施例 3

2′,4″-O-二(三甲基甲硅烷基)-6-O-甲基红霉素 A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基) 肟]的制备

在 25～30℃下，将 2′,4″-O-(三甲基甲硅烷基)A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基) 肟](50 克，0.052 摩尔)溶于甲苯(750 毫升)中。再往其中加入二甲基亚砜(750 毫升)，将所得反应混合物冷却至约 5～8℃，在 5～8℃下加入硫酸二甲酯(7.19 克，0.057 摩尔)和氢氧化钾(3.76 克，0.057 摩尔)。在 5～8℃下搅拌此反应混合物约 2 小时，再加入过量的二甲胺水溶液(40%w/v)。往反应混合物中加入水(500 毫升)，分离甲苯层，并用甲苯(2×250 毫升)萃取水层。所得混合甲苯层用水(2×100 毫升)洗涤，并浓缩制得所需粗制的甲基化产品(48.2 克)，再经过结晶后制得 35.5 克纯产物。回收的甲苯为 1180 毫升(94.5%v/v)，通过 GC 测得纯度为 99.5%。

实施例 4

2′,4″-O-二(三甲基甲硅烷基)-6-O-甲基红霉素A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基) 肟]的制备

在 25～30℃ 下，将 2′,4″-O-(三甲基甲硅烷基)A 9-[O-(1-甲氧基-1-甲基乙基) 肟](50 克，0.052 摩尔)溶于甲苯(750 毫升)中。再往其中加入 DMSO(750 毫升)。将所得反应混合物冷却至约 8～12℃，在 8～12℃ 下加入碘代甲烷(8.08 克，0.057 摩尔)和氢氧化钾(3.76 克，0.057 摩尔)。在相同温度下搅拌所得反应混合物约 2 小时。当反应结束后，在保持 8～12℃ 的温度下加入过量的二甲胺水溶液(40%w/v)和水(500 毫升)。水层进一步用甲苯(2×250 毫升)萃取。对混合甲苯层进行减压蒸馏，彻底回收甲苯，制得所需粗制的甲基化产品(48.4 克)，再经过结晶后制得 35.7 克纯产物(产率 70%)。回收的甲苯为 1137 毫升(91%v/v)，通过 GC 测得纯度大于 99%。

虽然通过具体实施方式说明了本发明，但是对于本领域的技术人员来说适当的修改和等价物是显而易见的，而且包括在本发明的范围内。