发明名称

一种盐酸多西环素制备工艺

摘要

本发明提供了一种盐酸多西环素的制备工艺，包括11α-氯-6-次甲基土霉素对甲苯磺酸盐在催化剂一钯/炭（即Pd/C）和辅助剂存在下，用氢气加压氢化，然后再与5-磺基水杨酸反应，得到α-6-脱氧土霉素5-磺基水杨酸盐，然后经碱化生成α-6-脱氧土霉素盐，最后转盐生成盐酸多西环素。本发明公开的盐酸多西环素制备工艺提高了产率和立体选择性，降低了成品有关物质含量，获得了更优质的成品。
1. 一种盐酸多西环素的制备工艺，包括如下步骤；

11a-氯-6-次甲基土霉素对甲苯磺酸盐在钯碳和辅助剂存在下，用氢气加压氢化，然后再与5-磺基水杨酸反应，从而得到a-6-脱氧土霉素5-磺基水杨酸盐；

在得到a-6-脱氧土霉素磺基水杨酸盐后进一步地包括碱化步骤；将a-6-脱氧土霉素磺基水杨酸盐与碱反应，从而得到a-6-脱氧土霉素；

在得到a-6-脱氧土霉素后，进一步地包括成盐步骤；将a-6-脱氧土霉素与HCl 乙醇溶液反应，从而到盐酸多西环素；

其中，所述的辅助剂为含氧有机化合物的混合物，其包含取代的咪唑类化合物、取代的吡啶类化合物和取代的喹啉类化合物中的三种；所述的取代咪唑类化合物选自甲基硫乙唑，所述的取代吡啶类化合物选自4-甲基吡啶，所述的取代喹啉类化合物选自2,4-二羟基喹啉。

2. 根据权利要求1所述的制备工艺，其中，钯/炭，以折算为干重计，与11a-氯-6-次甲基土霉素的重量比为0.05-0.13：1；所述取代咪唑类化合物与11a-氯-6-次甲基土霉素的重量比为0.0003-0.0008：1；所述的取代吡啶类化合物与11a-氯-6-次甲基土霉素的重量比为0.0005-0.003：1；所述取代的喹啉类化合物与11a-氯-6-次甲基土霉素的重量比为0.002-0.009：1。

3. 根据权利要求1所述的制备工艺，其中，所述的加压氢化反应，温度45-75℃；所述氢气的压力1.5-30kg/cm²。

4. 根据权利要求1所述的制备工艺，其中，所述的加压氢化是在低级有机溶剂中进行的，所述的低级有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇中的一种或者两种以上的混合物。

5. 根据权利要求4所述的制备工艺，其中，所述低级有机溶剂为甲醇或乙醇中的一种或者两者的混合物。

6. 根据权利要求1所述的制备工艺，其中，所述的碱化步骤是在低级有机溶剂中进行的，所述的低级有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇中的一种或者两种以上的混合物；所述低级有机溶剂的浓度为50～70%（v/v）。

7. 根据权利要求6所述的制备工艺，其中，所述的碱化步骤是在60%（v/v）乙酸溶液中进行的。

8. 根据权利要求7所述的制备工艺，其中，所述的碱化步骤是用碳酸钠、氢氧化钠或氨水将a-6-脱氧土霉素的60%（v/v）乙酸溶液pH调至5.5-7.2。

9. 根据权利要求8所述的制备工艺，其中，所述的碱化步骤是用氨水将a-6-脱氧土霉素的60%（v/v）乙酸溶液pH调至6.2。

10. 根据权利要求1所述的制备工艺，其中，所述的成盐步骤中，a-6-脱氧土霉素与乙醇的重量比为1：2；HCl乙酸溶液的浓度为4-7%（w/v）。
说明书

一种盐酸多西环素制备工艺

技术领域
[0001] 本发明涉及药物化学领域，更具体地说，涉及盐酸多西环素的制备工艺。

背景技术
[0002] 盐酸多西环素是一种广谱半合成四环素类抗生素，对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和衣原体有效，临床用于呼吸道感染、胆道感染、扁桃体炎、淋巴结炎、蜂窝织炎、老年慢性支气管炎、支原体肺炎、流感、淋病、斑疹伤寒、霍乱、回归热的治疗，恶性疟疾和钩端螺旋体的预防，尚有短期服用作为旅行者腹泻的预防用药。盐酸多西环素临床使用的剂型有片剂、胶囊剂、口服混悬剂、注射剂及多种缓、控释制剂。
[0004] 目前，盐酸多西环素的制备系以 11a-氯-6-次甲基土霉素对甲苯磺酸盐为起始原料，经氧化还原，成盐生成 α-6-脱氧土霉素磺基水杨酸盐，经碱化生成 α-6-脱氧土霉素碱，最后转盐生成盐酸多西环素。其中，氧化还原是工艺的关键。现有技术中一般认为，氧化还原采用非均相催化剂 Pd/C，产率低，立体特异性差，而采用均相催化剂如铑络合催化剂，可使收率提高到 85% 左右。若研发一种立体选择性强、收率高的以钯碳为催化剂的氧化还原新工艺，对提高盐酸多西环素的生产技术水平具有重要意义。
[0005] 此外，盐酸多西环素作为一种常用抗感染药物，中华人民共和国药典，美国药典，欧洲药典，英国药典均予收载，这些药典历次版本升级都提高其质量标准，特别是提高有关物质项目中的标准，对产品的单个杂质和杂质总量规定了越来越严的要求。故在开发高收率工艺的同时，研制高质量的产品，同样具有重要意义。

发明内容
[0006] 发明人经过大量地研究成功地开发出一种盐酸多西环素的制备工艺，该工艺收率高、产品质量高，克服了现有技术中存在的不足和偏见。
[0007] 本发明的目的是提供一种盐酸多西环素的制备工艺。
[0008] 在本发明中，盐酸多西环素，其化学名称为 6-甲基-4-(二甲氨基)-3,5,10,12,12a-五羟基-1,11-二氧代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-2-并四苯甲酰胺盐酸盐半乙醇半水合物，化学结构如下:
[0009]
在本发明实施方南中，本发明提供了一种盐酸多西环素的制备工艺，包括如下步骤：

11a-氯-6-次甲基土霉素对甲苯磺酸盐在催化剂钯/炭（即Pd/C）和辅助剂存在下，用氯气加压氯化，然后再与5-磺基水杨酸反应，从而得到4a-6-脱氧土霉素5-磺基水杨酸盐。

利用上述制备方法得到的产物，根据实验结果，已能证明确系为4a-6-脱氧土霉素5-磺基水杨酸盐。
基水杨酸反应，得到 α-6-脱氧土霉素 5-磺基水杨酸盐。

[0018] 本发明所提供的盐酸多西环素的制备工艺，在得到 α-6-脱氧土霉素 5-磺基水杨酸盐后进一步地包括碱化步骤：将 α-6-脱氧土霉素 5-磺基水杨酸盐与碱反应，从而得到 α-6-脱氧土霉素。

[0019] 这里的碱化步骤，可以采用现有技术中常规的碱化技术，应用常规的碱，可选自碱金属碳酸盐（如碳酸钾、碳酸钠）、碱金属碳酸氢盐（如碳酸氢钾、碳酸氢钠）、碱金属氢氧化物（氢氧化钾、氢氧化钠）、或氨水等。

[0020] 在本发明所提供的技术方案中，优选地，所述的碱化步骤是在低级有机醇溶剂水溶液中进行的，所述的低级有机醇溶剂可选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇中的一种或者两种以上的混合物，优选乙醇；低级有机醇水溶液的浓度为 50～70%（v/v）。特别优选地，所述的碱化步骤是在 60%（v/v）乙醇水溶液中进行的。

[0021] 在本发明所提供的技术方案中，优选地，所述的碱化步骤是用碳酸钠、氢氧化钠或氨水将 α-6-脱氧土霉素的 60%（v/v）乙醇水溶液 pH 调至 5.5～7.2，优选调至 6.2。

[0022] 在本发明所提供的技术方案中，所述的碱化步骤中，α-6-脱氧土霉素与低级有机醇水溶液的重量比为 1：2～4，优选比为 1：3。

[0023] 本发明所提供的盐酸多西环素的制备工艺，在得到 α-6-脱氧土霉素后，进一步地包括成盐步骤：将 α-6-脱氧土霉素与 HCl 乙醇溶液反应，从而得到盐酸多西环素。

[0024] 在本发明所提供的技术方案中，所述的成盐步骤中，α-6-脱氧土霉素与乙醇的重量比为 1：2，优选 1：2；HCl 乙醇溶液的浓度为 4～7%（w/v），优选 5.5%（w/v）；α-6-脱氧土霉素与 HCl 乙醇的重量比为 1：0.2，优选 1：0.2。

[0025] 本发明的有益技术效果体现在：

[0026] 1. 本发明通过采用辅助剂大大地提高了钯催化剂反应的产率，文献报道，以钯碳为催化剂，氢化反应的产率不超过 70%，采用铑络合催化剂，氢化反应的收率 85%左右，采用本发明工艺，氢化反应的收率可达 90%，克服了现有技术中存在的技术偏见。

[0027] 2. 根据本发明制备工艺所得到的盐酸多西环素达到中华人民共和国药典、美国药典、欧洲药典、英国药典标准，各项指标合格，而且，有关物质优于上述各版药典。

[0028]
各版药典中盐酸多西环素的有关物质限量标准及本发明产品的有关物质含量列于下表：

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>6-表多西环素</th>
<th>美他环素</th>
<th>4-表多西环素</th>
<th>4-表6-表多西环素</th>
<th>土霉素</th>
<th>2-乙酰基多西环素</th>
<th>美他环素前单个杂质</th>
<th>多西环素后单个杂质</th>
<th>其他单个杂质</th>
<th>总杂质</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EP 限值</td>
<td>≥2.0%</td>
<td>≥2.0%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BP 限值</td>
<td>≥2.0%</td>
<td>≥2.0%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>USP 限值</td>
<td>≥2.0%</td>
<td>≥2.0%</td>
<td></td>
<td>≥0.5%</td>
<td>≥0.5%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CP 限值</td>
<td>≥2.0%</td>
<td>≥2.0%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>≥1.0%</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>≥4.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>本发明产品</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>实施例5</td>
<td>1.1%</td>
<td>0.16%</td>
<td>0.06%</td>
<td>0.03%</td>
<td>0.03%</td>
<td>未检出</td>
<td>0.06%</td>
<td>未检出</td>
<td>未检出</td>
<td>1.38%</td>
</tr>
<tr>
<td>实施例6</td>
<td>1.0%</td>
<td>0.16%</td>
<td>0.06%</td>
<td>0.02%</td>
<td>0.03%</td>
<td>未检出</td>
<td>0.06%</td>
<td>未检出</td>
<td>未检出</td>
<td>1.27%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

上表中的有关物质，按 EP、BP、USP 和 CP 中盐酸多西环素项下有关物质检测方法进行测定。
将 60% 乙醇 60ml 加入氨化釜，搅拌下加入甲硝唑乙酯 0.0062g，4- 甲基吡啶 0.018g 及 2,4- 二羟基喹啉 0.063g 溶于 5ml 甲醇的溶液，5% 醋 / 煤 0.8g，搅拌 20 分钟，加入 11 a - 氯 -6- 次甲基毒素对甲苯磺酸盐 10g，搅拌 30 分钟，密闭。抽真空换氮气 3 次，再换氮气 3 次，升温，65℃ 通氨反应，保持压力 6.5kg/cm²，经薄板层析确定反应完成后，停止反应。过滤，以乙醇、水依次洗涤，合併滤、洗液，加入 5- 磺基水杨酸 40℃ 搅拌 1 小时，20℃ 静止 6 小时，过滤，乙醇洗涤，抽干，得 a -6- 脱氧土霉素 5- 磺基水杨酸盐 8.6g（折干）。

将 60% 乙醇 60ml 加入氨化釜，搅拌下加入甲硝基乙酯 0.0057g，4- 甲基吡啶 0.016g 及 2,4- 二羟基喹啉 0.058g 溶于 5ml 甲醇的溶液，5% 醋 / 煤 0.8g，搅拌 20 分钟，加入 11 a - 氯 -6- 次甲基毒素对甲苯磺酸盐 10g，搅拌 30 分钟，密闭。抽真空换氮气 3 次，再换氮气 3 次，升温，65℃ 通氨反应，保持压力 5.5kg/cm²，经薄板层析确定反应完成后，停止反应。过滤，以乙醇、水依次洗涤，合併滤、洗液，加入 5- 磺基水杨酸 40℃ 搅拌 1 小时，20℃ 静止 6 小时，过滤，乙醇洗涤，抽干，得 a -6- 脱氧土霉素 5- 磺基水杨酸盐 9.3g（折干）。

反应器内依次投入 60% 乙醇 30ml，a -6- 脱氧土霉素 5- 磺基水杨酸盐 10g，搅拌，10℃ 滴加氨水，至 pH 5.9，继续搅拌 15 分钟，保持 pH 5.9 不变，停止滴加氨水。升温至 35℃，搅拌 30 分钟，保温静止 4 小时，过滤，60% 乙醇洗涤，抽干，得 a -6- 脱氧土霉素磺酸 6.0g（折干）。

反应器内依次投入 60% 乙醇 30ml，a -6- 脱氧土霉素磺基水杨酸盐 10g，搅拌，10℃ 滴加氨水，至 pH 6.2，继续搅拌 15 分钟，保持 pH 6.2 不变，停止滴加氨水。升温至 25℃，搅拌 30 分钟，保温静止 3 小时，过滤，60% 乙醇洗涤，抽干，得 a -6- 脱氧土霉素磺酸 6.2g（折干）。

将乙醇 25ml，a -6- 脱氧土霉素磺酸 10g 先后加入反应器内，搅拌，加入 5.0% 盐酸乙醇 (W/V) 2.5ml，升温至 45℃，保温 2 小时，降温至 20℃，过滤，乙醇洗涤，抽干，60-65℃ 干燥，得盐酸多西环素 10.4g。

将乙醇 20ml，a -6- 脱氧土霉素磺酸 10g 先后加入反应器内，搅拌，加入 5.5% 盐酸乙醇 (W/V) 2.0ml，升温至 55℃，保温 1 小时，降温至 25℃，过滤，乙醇洗涤，抽干，60-65℃ 干燥，得盐酸多西环素 10.8g。