



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105837648 B

(45)授权公告日 2018.07.06

(21)申请号 201510733068.5

C07H 1/02(2006.01)

(22)申请日 2015.11.02

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105837648 A

CN 103483406 A,2014.01.01,

CN 101108866 A,2008.01.23,

EP 0240264 A2,1987.10.07,

(43)申请公布日 2016.08.10

CN 102659878 A,2012.09.12,

(73)专利权人 湖北龙翔药业科技股份有限公司

地址 435402 湖北省黄冈市武穴市龙坪镇

五里村

CN 104725451 A,2015.06.24,

张宏哲,等.替米考星的合成.《河南化工》

.2005,第22卷(第5期),第21-22页.

(72)发明人 陈清平 王存亮 许灵艳 郭建武

王铭宏

审查员 臧乐芸

(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 11038

代理人 苏红梅

(51)Int.Cl.

C07H 17/08(2006.01)

权利要求书2页 说明书4页

(54)发明名称

一种磷酸替米考星的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种磷酸替米考星的制备方法,以酒石酸泰乐菌素为原料,经过酸性条件下水解、碱化萃取、胺化、加入五氧化二磷和少量水进行磷酸化,充分搅拌使其成盐,至固体析出完全后离心分离,真空干燥得磷酸替米考星。本发明的制备方法直接在胺化液中加入五氧化二磷和少量水进行磷酸化,磷酸替米考星从有机溶剂中析出,最终摩尔收率高达95%以上,且工艺路线简单,容易操作,不需要喷雾干燥生产设备,成产成本低,使用的用机溶剂可以循环套用。

1. 一种磷酸替米考星的制备方法,该方法包括:
水解泰乐菌素或其药用盐,得到水解液;
用有机溶剂一碱化萃取水解液,收集有机层;
向有机层中加入3,5-二甲基哌啶、甲酸、有机溶剂二,进行胺化反应,得到胺化液;
向胺化液中加入五氧化二磷和水进行磷酸化反应,
所述有机溶剂一选自二氯甲烷、乙酸乙酯、醋酸丁酯或其任意组合;
所述有机溶剂二选自二氯甲烷、乙酸乙酯、醋酸丁酯或其任意组合;
五氧化二磷与水的摩尔比为1:2.5~4。
2. 权利要求1的制备方法,该方法还包括:
分离的步骤,磷酸化反应结束后,分离固体,得到磷酸替米考星。
3. 权利要求2的制备方法,该方法还包括干燥得到的磷酸替米考星的步骤。
4. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中所述的泰乐菌素药用盐为酒石酸泰乐菌素、磷酸泰乐菌素、泰乐菌素盐酸盐、泰乐菌素硫酸盐或泰乐菌素乳酸盐。
5. 权利要求4的制备方法,其中所述的泰乐菌素药用盐为酒石酸泰乐菌素或磷酸泰乐菌素。
6. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中水解泰乐菌素或其药用盐是在酸性条件下进行。
7. 权利要求6的制备方法,其中所述的酸性条件是水解反应溶液的pH值为1.5~2.0。
8. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中,水解泰乐菌素或其药用盐是将泰乐菌素或其药用盐溶解于水中,加入酸,调节反应溶液的pH值为1.5~2.0,升温至35~50℃,保温1.5~2.5小时。
9. 权利要求8的制备方法,其中所述的酸为硫酸、盐酸或醋酸。
10. 权利要求9的制备方法,其中所述的酸为硫酸。
11. 权利要求9或10的制备方法,其中所述硫酸的质量浓度为10%~30%。
12. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中碱化萃取水解液是向水解液中加入有机溶剂一,在pH值为8~13的碱性条件下萃取后,收集有机层。
13. 权利要求12的制备方法,其中,水解液与有机溶剂一的体积比为0.8~1.2:1。
14. 权利要求12的制备方法,其中,所述pH值使用氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或氨水溶液调节。
15. 权利要求14的制备方法,其中,所述pH值使用质量浓度为25%~35%的氢氧化钠溶液调节。
16. 权利要求1的制备方法,其中所述有机溶剂一为醋酸丁酯。
17. 权利要求1的制备方法,其中所述有机溶剂二为乙酸乙酯。
18. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中泰乐菌素或其盐与3,5-二甲基哌啶的摩尔比为1:1~1.5。
19. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中泰乐菌素或其盐与甲酸的摩尔比为1:1~1.5。
20. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中甲酸与有机溶剂二的质量/体积比为1:10~15。

21. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中胺化反应在温度为60~80℃的条件下进行。
22. 权利要求21的制备方法,其中胺化反应的反应时间为2~4小时。
23. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中向胺化液中加入的五氧化二磷与泰乐菌素或其盐的摩尔比为0.6~0.65:1。
24. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中五氧化二磷与水的摩尔比为1:2.5~3.5。
25. 权利要求1-3任一项的制备方法,其中,磷酸化反应是将五氧化二磷加入到胺化液中,滴加水,搅拌使其成盐,至固体析出完全后分离,干燥,得磷酸替米考星。

一种磷酸替米考星的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于兽药领域,具体涉及一种磷酸替米考星的制备方法。

背景技术

[0002] 替米考星(Tilmicosin)是Elanco公司于20世纪80年代研制成功的一种供畜禽类动物使用的大环内酯类抗生素。作为一种应用较为广泛的兽药,替米考星不仅对所有的革兰氏阳性菌和部分革兰氏阴性菌、螺旋体等具有较强的抑制作用,而且对胸膜肺炎放线杆菌、多杀性巴氏杆菌、溶血性巴氏杆菌及多种畜禽霉形体也有很强的抗菌活性。

[0003] 替米考星是由泰乐菌素半合成的,与泰乐菌素相比,其抗菌活性更强,临床应用效果更好。

[0004] 目前,国内的替米考星的合成路线主要有两条。一条是泰乐菌素发酵液经过预处理后,经过甲酰基胺化还原,再在酸性条件下水解生成替米考星,如中国专利CN102659878A公开的《一种利用泰乐菌素发酵液合成替米考星及磷酸替米考星的方法》,这种制备方法的不足在于:由于碳霉糖还未水解掉直接胺化,空间位阻效应导致胺化不完全,杂质超标。另一条是磷酸泰乐菌素先在酸性水溶液中水解,再与3,5-二甲基哌啶进行胺化反应,如CN102382159A公开的《一种替米考星的制备方法》。

[0005] 另外,目前国内大多是采用喷雾干燥法将替米考星水溶液制备成磷酸替米考星,但是喷雾干燥法生产效率低、设备昂贵、成本高且产品质量不稳定。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种简单、容易操作、收率高、成本低的磷酸替米考星的制备方法。

[0007] 本发明的目的通过以下技术方案实现:以泰乐菌素或其盐为原料,经过水解、碱化萃取、胺化、加入五氧化二磷和少量水进行磷酸化,充分搅拌使其成盐,至固体析出完全后离心分离,真空干燥得磷酸替米考星。

[0008] 因此,本发明涉及一种磷酸替米考星的制备方法,该方法包括:

[0009] 水解泰乐菌素或其药用盐,得到水解液;

[0010] 用有机溶剂一碱化萃取水解液,收集有机层;

[0011] 向有机层中加入3,5-二甲基哌啶、甲酸、合适的有机溶剂二,进行胺化反应,得到胺化液;

[0012] 向胺化液中加入五氧化二磷和水进行磷酸化反应。

[0013] 在一个优选的实施方案中,该方法还包括:分离的步骤,磷酸化反应结束后,分离固体,得到磷酸替米考星;可选择地,干燥得到的磷酸替米考星。

[0014] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中所述的泰乐菌素要用盐为酒石酸泰乐菌素、磷酸泰乐菌素、泰乐菌素盐酸盐、泰乐菌素硫酸盐或泰乐菌素乳酸盐,优选为酒石酸泰乐菌素或磷酸泰乐菌素。

[0015] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中的水解反应是在酸性条件下进行,优选的水解反应溶液的pH值为1.5~2.0(例如1.6、1.7、1.8或1.9)。具体地,该制备方法中的水解反应是将泰乐菌素或其药用盐溶解于水中,加入酸(例如硫酸、盐酸、醋酸等,优选加入硫酸),调节反应溶液的pH值为1.5~2.0,升温至35~50℃,优选升温至40~45℃(例如42℃或43℃),保温1.5~2.5小时。其中硫酸的质量浓度优选为10%~30%,更优选为20%~30%(例如22%、25%或28%)。

[0016] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中,碱化萃取是向水解液中加入有机溶剂一,在pH值为8~13的碱性条件下萃取后,收集有机层。进一步优选在pH值为10~11的碱性条件下进行萃取。水解液与有机溶剂的体积比优选为0.8~1.2:1,进一步优选为1~1.2:1,更优选为1.08~1.18:1。

[0017] 碱化萃取时,优选使用氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液或氨水溶液调节pH值。更优选使用质量浓度为25%~35%的氢氧化钠溶液调节pH值。

[0018] 在另一个优选的实施方案中,所述的有机溶剂一选自二氯甲烷、乙酸乙酯、醋酸丁酯或其任意组合,优选为醋酸丁酯。

[0019] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中,泰乐菌素或其盐与3,5-二甲基哌啶的摩尔比优选为1:1~1.5,进一步优选为1:1.1~1.2。

[0020] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中,泰乐菌素或其盐与甲酸的摩尔比优选为1:1~1.5,进一步优选为1:1.2~1.3。

[0021] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中,甲酸与有机溶剂二的质量/体积比优选为1:10~15(例如1:11、1:12、1:13或1:14)。

[0022] 在另一个优选的实施方案中,所述的有机溶剂二选自二氯甲烷、乙酸乙酯、醋酸丁酯或其任意组合,优选为乙酸乙酯。

[0023] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中,胺化反应在温度为60~80℃的条件下进行,优选的反应时间为2~4小时。具体地,胺化反应是将3,5-二甲基哌啶加入到萃取得到的有机层中,升温至65~75℃(例如68℃、70℃、72℃或75℃),滴加有机溶剂与甲酸的混合溶液,保温2.5~3.5小时(例如3小时)。

[0024] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中,向胺化液中加入的五氧化二磷与泰乐菌素或其盐的摩尔比为0.6~0.65:1。

[0025] 在另一个优选的实施方案中,该制备方法中,向胺化液中加入的五氧化二磷与水的摩尔比优选为1:2.5~4,进一步优选为1:2.5~3.5,更优选为1:3。

[0026] 具体地,该制备方法中,磷酸化反应是将五氧化二磷加入到胺化液中,滴加水,搅拌使其成盐,至固体析出完全后分离,干燥得磷酸替米考星。分离的方式可以是本领域常用的分离方式,例如过滤、离心分离等。干燥的方式可以是本领域常用的干燥方式,例如真空干燥,优选真空干燥的真空度 $\geq -0.09\text{MPa}$,优选干燥温度控制在75~85℃。

[0027] 在一个具体的实施方案中,本发明提供的磷酸替米考星的制备方法,以酒石酸泰乐菌素为原料,经过水解、碱化萃取、胺化、加入五氧化二磷和少量水进行磷酸化,充分搅拌使其成盐,至固体析出完全后离心分离,真空干燥得磷酸替米考星。该方法具体包括如下步骤:

[0028] (1) 水解反应:酒石酸泰乐菌素溶于水后,缓慢滴加稀硫酸,调节反应液的pH值为

1.5~2.0,然后升温至35~45℃,保温1.5~2.5小时,稀硫酸质量浓度为20%~30%。

[0029] (2) 水解反应结束后,进行碱化萃取:向水解液中加入有机溶剂,搅拌下滴加氢氧化钠溶液,调节反应液的pH值为10~11,静止分层,收集有机层,上述水解液与有机溶剂的体积比为1.08~1.18:1,有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯或醋酸丁酯中的一种或组合,氢氧化钠溶液质量浓度为25%~35%。

[0030] (3) 胺化反应:将3,5-二甲基哌啶加入到有机层中,升温至65~75℃,滴加有机溶剂与甲酸的混合溶液,保温2.5~3.5小时,其中酒石酸泰乐菌素与3,5-二甲基哌啶的摩尔比为1:1.1~1.2,酒石酸泰乐菌素与甲酸的摩尔比为1:1.2~1.3,甲酸与有机溶剂的质量:体积比为1:10~15,有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯或醋酸丁酯中的一种或组合。

[0031] (4) 胺化反应结束后,进行磷酸化反应:将五氧化二磷加入到胺化液中,滴加水,充分搅拌使其成盐,至固体析出完全后离心分离,真空干燥得磷酸替米考星,其中五氧化二磷与酒石酸泰乐菌素的摩尔比为0.6~0.65:1,五氧化二磷与水的摩尔比为1:3,真空干燥的真空度 $\geq -0.09\text{MPa}$,干燥温度控制在75~85℃。

[0032] 本发明的有益技术效果

[0033] 本发明的制备方法采用酒石酸泰乐菌素为原料,水解、胺化后,在胺化液中加入五氧化二磷和少量水进行磷酸化制备磷酸替米考星,同其他工艺相比,具有以下技术优势:

[0034] 第一:本发明的制备方法通过在胺化液中加入五氧化二磷和少量水进行磷酸化,简化了成产工艺,缩短了生产周期,提高了工作效率。

[0035] 第二:通过本发明制备的磷酸替米考星固体是从有机溶剂中直接析晶,溶剂体系中仅含有微量水,最终摩尔收率高达95%以上。

[0036] 第三:本发明的制备方法工艺路线简单,容易操作,不需要喷雾干燥,减少了使用设备,降低了生产成本和能耗。

[0037] 第四:本发明所用的有机溶剂主要是乙酸乙酯和醋酸丁酯,该溶剂可以循环套用,并可以进行回收再次使用,损耗少。

具体实施方式

[0038] 下面用实施例进一步说明本发明,应该理解的是,下面实施例仅仅是用于说明本发明,不是对本发明的限制,本发明的范围与核心内容依据权利要求书加以确定。下面实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0039] 以下实施例中,如无特殊说明,百分号“%”均是指质量百分比。

[0040] 实施例1

[0041] ①将纯化水130ml和43g酒石酸泰乐菌素投入反应瓶中,搅拌溶解,升温至40℃,然后滴加20%硫酸溶液,调节反应液的pH值为1.5,将溶液在温度40℃保温2小时,加入醋酸丁酯120ml,滴加30%的氢氧化钠溶液,调节反应液的pH值为10,搅拌半小时后静置分层,弃去水层,得到有机层;

[0042] ②将3,5-二甲基哌啶5.5g投入到有机层中,升温至70℃,滴加乙酸乙酯25ml和甲酸2.4g的混合溶液,保温反应3小时,降温至25℃,加入3.7g五氧化二磷,滴加1.4g水,充分搅拌慢慢有固体析出,搅拌1小时,待析出完全后,离心分离,真空干燥得磷酸替米考星

39.9g, 摩尔收率为95.1%, HPLC含量为92.5%。

[0043] 实施例2

[0044] ①将纯化水130ml和43g酒石酸泰乐菌素投入反应瓶中, 搅拌溶解, 升温至45℃, 然后滴加20%硫酸溶液, 调节反应液的pH值为1.7, 将溶液在温度45℃保温1.5小时, 加入醋酸丁酯110ml, 滴加30%的氢氧化钠溶液, 调节反应液的pH值为11, 搅拌半小时后静置分层, 弃去水层, 得到有机层;

[0045] ②将3,5-二甲基哌啶5.7g投入到有机层中, 升温至68℃, 滴加乙酸乙酯30ml和甲酸2.5g的混合溶液, 保温反应3小时, 降温至25℃, 加入3.9g五氧化二磷, 滴加1.5g水, 充分搅拌慢慢有固体析出, 搅拌1小时, 待析出完全后, 离心分离, 真空干燥得磷酸替米考星40.2g, 摩尔收率为95.8%, HPLC含量为91.5%。

[0046] 实施例3

[0047] ①将纯化水130ml和43g酒石酸泰乐菌素投入反应瓶中, 搅拌溶解, 升温至45℃, 然后滴加20%硫酸溶液, 调节反应液的pH值为1.9, 将溶液在温度45℃保温2小时, 加入醋酸丁酯110ml, 滴加30%的氢氧化钠溶液, 调节反应液的pH值为11, 搅拌半小时后静置分层, 弃去水层, 得到有机层;

[0048] ②将3,5-二甲基哌啶5.9g投入到有机层中, 升温至75℃, 滴加乙酸乙酯30ml和甲酸2.6g的混合溶液, 保温反应2.5小时, 降温至25℃, 加入4g五氧化二磷, 滴加1.5g水, 充分搅拌慢慢有固体析出, 搅拌1小时, 待析出完全后, 离心分离, 真空干燥得磷酸替米考星40.6g, 摩尔收率为96.7%, HPLC含量为92.1%。

[0049] 实施例4

[0050] ①将纯化水130ml和43g酒石酸泰乐菌素投入反应瓶中, 搅拌溶解, 升温至42℃, 然后滴加20%硫酸溶液, 调节反应液的pH值为1.6, 将溶液在温度42℃保温2小时, 加入醋酸丁酯120ml, 滴加30%的氢氧化钠溶液, 调节反应液的pH值为11, 搅拌半小时后静置分层, 弃去水层, 得到有机层;

[0051] ②将3,5-二甲基哌啶5.6g投入到有机层中, 升温至71℃, 滴加乙酸乙酯35ml和甲酸2.3g的混合溶液, 保温反应3.5小时, 降温至25℃, 加入3.8g五氧化二磷, 滴加1.4g水, 充分搅拌慢慢有固体析出, 搅拌1小时待析出完全后, 离心分离, 真空干燥得磷酸替米考星40.1g, 摩尔收率为95.6%, HPLC含量为93.2%。