



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106946816 A

(43)申请公布日 2017.07.14

(21)申请号 201710237313.2

(22)申请日 2017.04.12

(71)申请人 扬州联博药业有限公司

地址 225000 江苏省扬州市邗江经济开发
区扬力路22号

(72)发明人 陆波 苏令 倪再欣

(74)专利代理机构 南京申云知识产权代理事务
所(普通合伙) 32274

代理人 邱兴天

(51) Int. Cl.

C07D 307/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书2页

(54)发明名称

一种氯代土霉素的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种氯代土霉素的制备方法,包括:1)在配有机机械搅拌的反应器中加入甲醇,控温在10-15℃,再向反应器中加入土霉素,搅拌降温后加入N-氯代丁二酰亚胺,充分搅拌反应1h,反应后又晶体析出;2)将步骤1)中得到的混合物,注入到过滤设备中过滤,并用甲醇进行洗涤,30min后出料;3)将步骤2)中得到的产物,通过干燥设备进行干燥处理。本发明的氯代土霉素的制备方法,反应物N-氯代丁二酰亚胺用量更少,毒副作用低,提高了反应收率,可以达到95%。因而产生的废渣较少,具有很好的实用性。

1. 一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 在配有机械搅拌的反应器中加入甲醇,控温在10-15℃,再向反应器中加入土霉素,搅拌降温后加入N-氯代丁二酰亚胺,充分搅拌反应1h,反应后又晶体析出;

2) 将步骤1)中得到的混合物,注入到过滤设备中过滤,并用甲醇进行洗涤,30min后出料;

3) 将步骤2)中得到的产物,通过干燥设备进行干燥处理。

2. 根据权利要求1所述的氯代土霉素的制备方法,其特征在于,步骤2)中,过滤设备为真空抽滤装置、工业离心机、板框压滤机、圆筒压滤机。

3. 根据权利要求1所述的氯代土霉素的制备方法,其特征在于,步骤3)中,干燥设备包括真空烘箱、鼓风烘箱、气流干燥设备。

4. 根据权利要求1所述的氯代土霉素的制备方法,其特征在于,步骤1)中,原料配比:土霉素100-150kg,甲醇800-1200L,N-氯代丁二酰亚胺30-50kg。

5. 根据权利要求1所述的氯代土霉素的制备方法,其特征在于,步骤3)中,温度70-85℃,干燥1h,得到氯代土霉素干品。

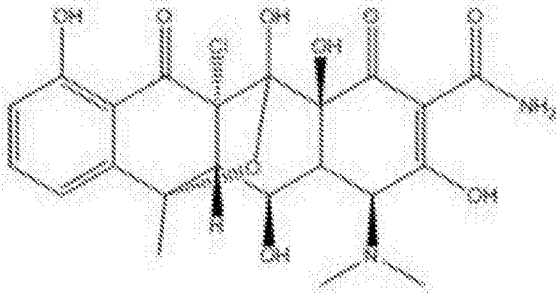
一种氯代土霉素的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化合物制备技术领域,具体涉及一种氯代土霉素的制备工艺。

背景技术

[0002] 氯代土霉素是生产盐酸多西环素的重要中间产物,它是由土霉素通过氯代制得,并用于制备11 α -氯代-6-甲烯土霉素,而11 α -氯代-6-甲烯土霉素用于生产盐酸多西环素。盐酸多西环素是一种很好的抗菌药,此外该药还广泛用于兽药,可以治疗由多种病菌引起的感染,主要用于治疗敏感菌引起的呼吸道,泌尿道以及胆道感染。目前强力霉素的市场相对可观,市场需求量很大。



[0003] 11 α -氯代-6,12半缩酮土霉素(简称氯代土霉素)

氯代土霉素的结构如上式所示。通常氯代土霉素的生产工艺是:将土霉素加入无水甲醇中,低温搅拌下加入N-氯代乙酰苯胺,反应生成氯代土霉素和乙酰苯胺,氯代土霉素晶体析出,滤出氯代土霉素后母液回收甲醇,该工艺毒副作用大,环境危害作用大,反应收率低,产生废渣较多。

发明内容

[0004] 发明目的:针对现有技术中存在的不足,本发明的目的是提供一种氯代土霉素的制备方法,毒副作用低,提高反应收率。

[0005] 技术方案:为了实现上述发明目的,本发明采用的技术方案为:

一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

1) 在配有机机械搅拌的反应器中加入甲醇,控温在10-15 $^{\circ}$ C,再向反应器中加入土霉素,搅拌降温后加入N-氯代丁二酰亚胺,充分搅拌反应1h,反应后又晶体析出;

2) 将步骤1)中得到的混合物,注入到过滤设备中过滤,并用甲醇进行洗涤,30min后出料;

3) 将步骤2)中得到的产物,通过干燥设备进行干燥处理。

[0006] 步骤2)中,过滤设备可以是真空抽滤装置,也可以是工业离心机、板框压滤机、圆筒压滤机等。

[0007] 步骤3)中,干燥设备包括真空烘箱、鼓风烘箱、气流干燥设备等。

[0008] 步骤1)中,原料配比:土霉素100-150kg,甲醇800-1200L,N-氯代丁二酰亚胺30-50kg。

[0009] 步骤3)中,温度70-85℃,干燥1h,得到氯代土霉素干品。

[0010] 有益效果,与现有技术相比,本发明的氯代土霉素的制备方法,反应物N-氯代丁二酰亚胺用量更少,毒副作用低,提高了反应收率,可以达到95%。因而产生的废渣较少,具有很好的实用性。

具体实施方式

[0011] 下面结合具体实施例对本发明做进一步的说明。

[0012] 实施例1

一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

1)将500mL的甲醇加入到1000mL的反应器,控温在10-15℃,向反应器中加入60g的土霉素进行搅拌;充分搅拌1h后,降温至5℃,加入30g N-氯代丁二酰亚胺,搅拌1h;

2)将上述物料过滤分离,并用甲醇进行洗涤,抽滤30min后出料;

3)将步骤2)得到的产物,通过干燥箱进行干燥处理,最终制得强力霉素重要中间体氯代土霉素58.83g,收率98%。

[0013] 实施例2

一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

1)将5L的甲醇加入到10L的反应器,控温在10-15℃,向反应器中加入0.6kg的土霉素进行搅拌;充分搅拌1h后,降温至0℃,加入0.3kg的N-氯代丁二酰亚胺,搅拌1h;

2)将步骤1)注入到离心机中进行甩料,并用甲醇进行洗涤,甩料30min后出料;

3)将步骤2)得到的产物,通过鼓风干燥箱干燥处理,最终制得强力霉素重要中间体氯代土霉素0.57kg,收率95%。

[0014] 实施例3

一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

1)将500L的甲醇加入到1000L的反应器,控温在10-15℃,向反应器中加入60kg的土霉素进行搅拌,充分搅拌1h后,降温至0℃加入30kg的N-氯代丁二酰亚胺,搅拌1h;

2)将步骤1)注入到压滤机中进行压滤,压滤1h后出料;

3)将步骤2)得到的产物,通过气流干燥系统干燥处理,最终制得强力霉素重要中间体氯代土霉素59.33kg,收率98.9%。