



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111393319 B

(45) 授权公告日 2023.03.28

(21) 申请号 202010332641.2

(22) 申请日 2020.04.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111393319 A

(43) 申请公布日 2020.07.10

(73) 专利权人 山东国邦药业有限公司
地址 261108 山东省潍坊市滨海经济开发
区先进制造产业园香江西一街02131
号院内

专利权人 国邦医药化工集团有限公司

(72) 发明人 张建强 李琦斌 刘聪 郭兴龙
达先鹏

(74) 专利代理机构 威海恒誉润达专利代理事务
所(普通合伙) 37260

专利代理师 马明月

(51) Int.Cl.

C07C 237/26 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

(56) 对比文件

GB 1370318 A, 1974.10.16

CN 106946816 A, 2017.07.14

US 3433834 A, 1969.03.18

CN 103467336 A, 2013.12.25

上海第五制药厂. 长效广谱半合成抗菌素—
强力霉素的合成工艺.《医药工业》.1972, (第6
期),

审查员 高文婷

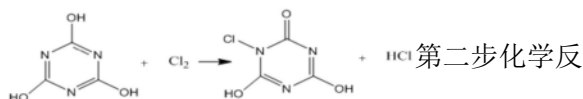
权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

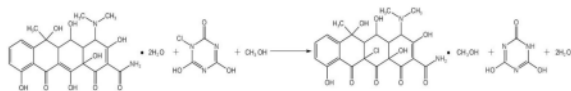
一种氯代土霉素的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种氯代土霉素的制备方法,可
广泛应用于兽药技术领域,其解决了现有氯代土
霉素的制备方法毒副作用大、环境危害大、废液
处理成本高、中间产品稳定性差的技术问题,其
反应方程式如下:第一步化学反应方程式:

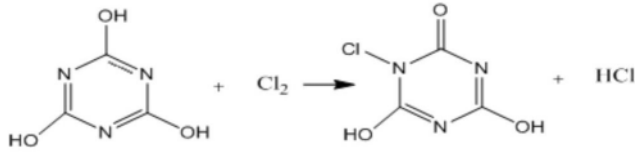


应方程式:

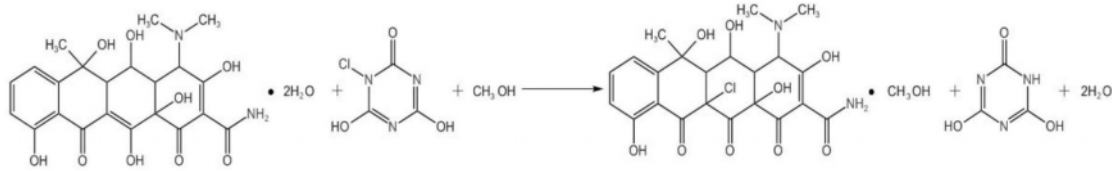


1. 一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:其反应方程式如下:

第一步化学反应方程式:



第二步化学反应方程式:



所述的一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

- (1) 向反应器内加入水,温度控制在55~60℃,再向反应器内投入三聚氰酸,搅拌溶解;
 - (2) 向步骤(1)得到的三聚氰酸溶液内通入氯气,溶液PH值控制在2.0~3.5,反应至少1.5h;
 - (3) 对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用热水漂洗,烘干后得到一氯异氰尿酸固体;
 - (4) 向反应器中加入甲醇,温度控制在25~30℃,再向反应器中加入土霉素,搅拌均匀后再加入步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应至少1h,反应后有晶体析出;
 - (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用甲醇洗涤,至少30min后出料;
 - (6) 将步骤(5)得到的产物通过干燥设备进行干燥处理,得到氯代土霉素。
2. 根据权利要求1所述的一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)三聚氰酸液相含量% \geq 98.5,搅拌时间为2~3h。
3. 根据权利要求2所述的一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中氯气的用量与三聚氰酸的用量的质量比为0.53~0.55:1。
4. 根据权利要求1所述的一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:所述步骤(3)中滤饼用热水漂洗1~2次,70~80℃烘干。
5. 根据权利要求1所述的一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:所述步骤(4)中甲醇、土霉素、一氯异氰尿酸固体的用量质量比为10:1:0.39。
6. 根据权利要求1所述的一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:所述步骤(4)中洗涤滤饼的甲醇温度为30~50℃。
7. 根据权利要求1所述的一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:所述步骤(4)中滤饼用甲醇洗涤1~2次。
8. 根据权利要求1所述的一种氯代土霉素的制备方法,其特征在于:所述步骤(3)和所述步骤(6)中干燥设备为转股干燥器或者气流烘干机。

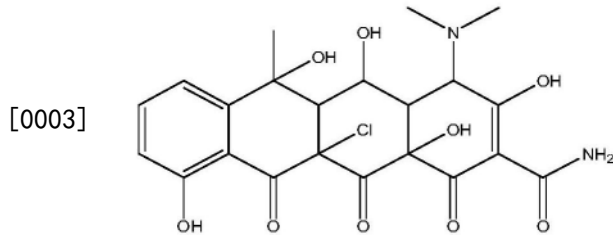
一种氯代土霉素的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及兽药技术领域,尤其涉及一种氯代土霉素的制备方法。

背景技术

[0002] 氯代土霉素全称为11 α -氯代-6,12半缩酮土霉素,其结构式如下:



[0004] 氯代土霉素是生产强力霉素(盐酸多西环素)的重要中间产物,他是由土霉素经过氯代反应制得,并用于制备11 α -氯-6-次甲基土霉素,而11 α -氯-6-次甲基土霉素是生产强力霉素的重要中间体。强力霉素是抗生素的一种,此外该药还广泛用于兽药对多种球菌和杆菌有抗菌作用,对立克次体、阿米巴原虫等有抑制作用。用于治疗呼吸道感染、尿路感染及肠道感染等。目前强力霉素应用广泛,市场需求量很大。

[0005] 经检索,公开号为CN 106946816A提供一种氯代土霉素的制备方法,其摘要内容为: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 $^{\circ}$ 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。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。该氯代土霉素的制备方法虽然具有一定的技术效果,但是仍然主要存在以下三方面问题:

[0006] (1)反应物N-氯代丁二酰亚胺虽然用量更少,毒副作用低,但是其为腐蚀性物质,对于人体毒副作用依然较大,吸入或粘在皮肤上导致灼伤,严重的甚至需要送医诊治,且环境危害大;

[0007] (2)过滤废液中含有过量的N-氯代丁二酰亚胺,处理成本较高;

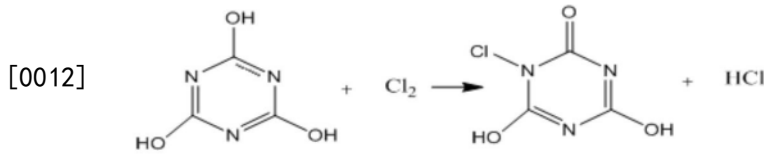
[0008] (3)N-氯代丁二酰亚胺对湿气敏感,稳定性差;该氯化剂自身制备过程复杂,风险性较高,制备过程中氯化反应温度高于8 $^{\circ}$ C有爆炸风险。

发明内容

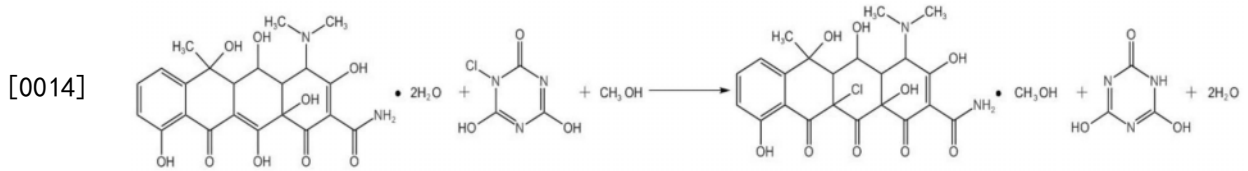
[0009] 本发明的目的就是为了解决上述现有技术难题,提供一种氯代土霉素的制备方法,其毒副作用低,环境危害小,废液处理成本低,中间产品稳定性好。

[0010] 本发明解决技术问题所采用的技术方案是:本发明提供一种氯代土霉素的制备方法,其反应方程式如下:

[0011] 第一步化学反应方程式:



[0013] 第二步化学反应方程式：



[0015] 优选的，上述的一种氯代土霉素的制备方法，包括以下步骤：

[0016] (1) 向反应器内加入水，温度控制在55~60℃，再向反应器内投入三聚氰酸，搅拌溶解；

[0017] (2) 向步骤(1)得到的三聚氰酸溶液内通入氯气，溶液PH值控制在2.0~3.5，反应至少1.5h；

[0018] (3) 对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤，通过过滤除去氢氯酸，滤饼用热水漂洗，进一步除去滤饼内的氢氯酸，烘干后得到一氯异氰尿酸固体；

[0019] (4) 向反应器中加入甲醇，温度控制在25~30℃，再向反应器中加入土霉素，搅拌均匀后再加入步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体，搅拌反应至少1h，反应后有晶体析出；

[0020] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤，通过过滤除去没反应的一氯异氰尿酸、及生成的三聚氰酸，滤饼用甲醇洗涤，进一步除去滤饼内残留的三聚氰酸原液及有机杂质，至少30min后出料；

[0021] (6) 将步骤(5)得到的产物通过干燥设备进行干燥处理，得到氯代土霉素。

[0022] 优选的，步骤(1)三聚氰酸液相含量%≥98.5，搅拌时间为2~3h。

[0023] 优选的，步骤(2)中氯气的用量与三聚氰酸的用量的质量比为0.53~0.55:1，使氯气与三聚氰酸反应生成一氯异氰尿酸。

[0024] 优选的，步骤(3)中滤饼用热水漂洗1~2次，70~80℃烘干。

[0025] 优选的，步骤(4)中甲醇、一氯异氰尿酸用量过量，使土霉素充分反应，例如甲醇、土霉素、一氯异氰尿酸固体的用量质量比为10:1:0.39。

[0026] 优选的，步骤(4)中洗涤滤饼的甲醇温度为30~50℃。

[0027] 优选的，步骤(4)中滤饼用甲醇洗涤1~2次。

[0028] 优选的，步骤(3)和步骤(6)中干燥设备为转股干燥器或者气流烘干机。

[0029] 本发明有益效果在于：本发明提供一种氯代土霉素的制备方法，其氯化剂一氯异氰尿酸稳定，纯度高，操作及后处理简单，危害性小，工艺经济又环保，且氯代土霉素的质量收率可达到95.8%以上。

具体实施方式

[0030] 下面通过具体实施例对本发明作进一步详述，以下实施例只是描述性的，不是限定性的，不能以此限定本发明的保护范围。本发明中所使用的方法如无特殊规定，均为常规的生产方法；所使用的试剂，如无特殊规定，均为常规的市售产品。

[0031] 实施例1

[0032] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0033] (1) 在配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入纯化水350g,升温至55~60℃,一次性加入12.9g粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0034] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在6.8~7.1g,溶液PH值控制在2.0~2.5之间反应1.5h;

[0035] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用20g 55~60℃热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体13.54g备用。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量96.45%,摩尔收率79.85%;

[0036] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入300g甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入30g土霉素,搅拌均匀后再加入11.83g步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0037] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇15g洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0038] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品28.74g,得到氯代土霉素,质量收率95.80%。

[0039] 实施例2

[0040] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0041] (1) 在配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入纯化水350g,升温至55~60℃,一次性加入12.9g粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0042] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在6.8~7.1g,溶液PH值控制在2.5~3.0之间反应1.5h;

[0043] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用20g 55~60℃热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体15.83g备用。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量98.30%,摩尔收率95.51%;

[0044] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入300g甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入30g土霉素,搅拌均匀后再加入11.83g步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0045] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇15g洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0046] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品28.94g,得到氯代土霉素,质量收率96.47%。

[0047] 实施例3

[0048] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0049] (1) 在配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入纯化水350g,升温至55~60℃,一次性加入12.9g粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0050] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在6.8~7.1g,溶液PH值控制在3.0~3.5之间反应1.5h;

[0051] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用20g 55~60℃

热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体14.39g备用。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量97.28%,摩尔收率85.60%;

[0052] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入300g甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入30g土霉素,搅拌均匀后再加入11.83g步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0053] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇15g洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0054] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品28.82g,得到氯代土霉素,质量收率96.07%。

[0055] 实施例4

[0056] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0057] (1) 在配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入纯化水350g,升温至55~60℃,一次性加入12.9g粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0058] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在6.8~7.1g,溶液PH值控制在2.5~3.0之间反应1.0h;

[0059] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用20g 55~60℃热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体15.01g备用。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量98.06%,摩尔收率90.00%;

[0060] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入300g甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入30g土霉素,搅拌均匀后再加入11.83g步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0061] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇15g洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0062] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品28.80g,得到氯代土霉素,质量收率96.00%。

[0063] 实施例5

[0064] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0065] (1) 在配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入纯化水350g,升温至55~60℃,一次性加入12.9g粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0066] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在6.8~7.1g,溶液PH值控制在2.5~3.0之间反应1.5h;

[0067] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用20g 55~60℃热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体15.83g。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量98.30%,摩尔收率95.51%;

[0068] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入300g甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入30g土霉素,搅拌均匀后再加入11.83g步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0069] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇15g洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0070] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品29.03g,得到氯代土霉素,质量收率96.77%。

[0071] 实施例6

[0072] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0073] (1) 在配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入纯化水350g,升温至55~60℃,一次性加入12.9g粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0074] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在6.8~7.1g,溶液PH值控制在2.5~3.0之间反应2.0h;

[0075] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用20g 55~60℃热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体14.92g备用。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量97.98%,摩尔收率89.39%;

[0076] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入300g甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入30g土霉素,搅拌均匀后再加入11.83g步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0077] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇15g洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0078] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品28.89g,得到氯代土霉素,质量收率96.30%。

[0079] 实施例7

[0080] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0081] (1) 在配有温度计和机械搅拌的5L四口瓶中加入纯化水3.5kg,升温至55~60℃,一次性加入129g粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0082] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在68~71g,溶液PH值控制在2.5~3.0之间反应1.5h;

[0083] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用200g 55~60℃热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体159.6g备用。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量98.70%,摩尔收率96.60%;

[0084] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入3kg甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入300g土霉素,搅拌均匀后再加入118.3g步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0085] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇150g洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0086] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品293.6g,得到氯代土霉素,质量收率97.87%。

[0087] 实施例8

[0088] 一种氯代土霉素的制备方法,包括以下步骤:

[0089] (1) 在配有温度计和机械搅拌的50L四口瓶中加入纯化水35kg,升温至55~60℃,一次性加入1.29kg粉碎的三聚氰酸搅拌全溶;

[0090] (2) 向步骤(1)四口瓶中得到的三聚氰酸溶液内缓慢通入氯气,氯气质量控制在

0.68~0.71kg,溶液PH值控制在2.5~3.0之间反应1.5h;

[0091] (3) 反应完成后,对步骤(2)得到的固液混合物进行热过滤,滤饼用2kg 55~60℃热水漂洗1~2次,于70~80℃烘箱中烘干,得到一氯异氰尿酸固体1.6kg备用。经检测,一氯异氰尿酸固体液相含量98.20%,摩尔收率96.40%;

[0092] (4) 向另一个配有温度计和机械搅拌的500ml四口瓶中加入30kg甲醇,升温至25~30℃,再向反应器中加入3kg土霉素,搅拌均匀后再加入1.2kg步骤(3)得到的一氯异氰尿酸固体,搅拌反应1h,反应后有晶体析出;

[0093] (5) 将步骤(4)得到的混合物过滤,滤饼用30~50℃甲醇1.5kg洗涤1~2次,至少30min后出料;

[0094] (6) 将步骤(5)得到的产物用35~40℃真空烘箱烘干得到固体干品2.95kg,得到氯代土霉素,质量收率98.33%。

[0095] 惟以上所述者,仅为本发明的具体实施例而已,当不能以此限定本发明实施的范围,故其等同组件的置换,或依本发明专利保护范围所作的等同变化与修改,皆应仍属本发明权利要求书涵盖之范畴。