



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103387512 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 13

(21) 申请号 201310132226. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 04. 16

C07C 237/26 (2006. 01)

C07C 231/12 (2006. 01)

(66) 本国优先权数据

201210140282. 6 2012. 05. 08 CN

(71) 申请人 成都睿智化学研究有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区科园南路  
88号天府生命科技园B3研发大楼三楼

(72) 发明人 李英富 陈元伟 谈平忠

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 钟华 王卫彬

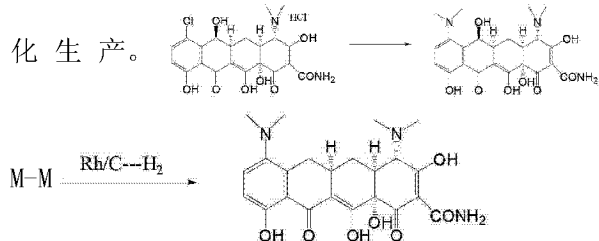
权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

一种米诺环素的制备方法及其中间体

(57) 摘要

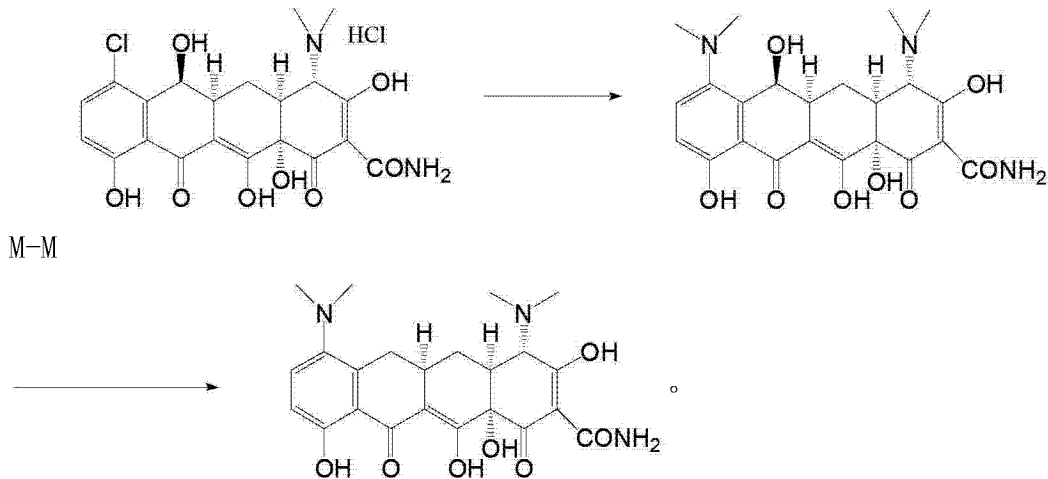
本发明公开了一种米诺环素的制备方法及其中间体。中间体M-M的制备方法包括：在胺类溶剂或者酰胺类溶剂中，在钌络合物的催化下，将去甲基金霉素和二甲胺进行如下所示的反应。所述米诺环素的制备方法包含：(1) 在胺类溶剂或者酰胺类溶剂中，在钌络合物的催化下，将去甲基金霉素和二甲胺进行反应，制得化合物M-M；(2) 在包含酸的醇类溶剂中，在催化剂的作用下，将步骤(1)制得的化合物M-M进行加氢脱羟基的反应。本发明的方法原料易得，成本较低，两步反应操作简单，产品收率高、质量好，溶剂可回收重复利用，易于实现工业化生产。



1. 一种米诺环素的制备方法,其特征在于包含下列步骤:

步骤(1):在胺类溶剂或者酰胺类溶剂中,在钯络合物的催化下,将去甲基金霉素和二甲基胺进行反应,制得化合物 M-M;

步骤(2):在包含酸的醇类溶剂中,在催化剂的作用下,将步骤(1)制得的化合物 M-M 进行加氢脱羟基的反应;所述的酸为硫酸,氢溴酸,甲磺酸,对甲苯磺酸,高氯酸和浓磷酸等中的一种或多种;



2. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,所述的胺类溶剂为:三乙胺和 / 或 N- 甲基吗啡啉;所述的酰胺类溶剂为:N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮和 N, N- 二甲基丙撑脲中的一种或多种;所述的钯络合物选自四(三苯基膦)钯、双三苯基膦二氯化钯、双乙腈二氯化钯、二氯四氨基钯、二异丙基咪唑氯化钯和 [1, 1'- 双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯中的一种或多种。

3. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,所述的反应的温度为  $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

4. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,所述的醇类溶剂为  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  的醇类溶剂。

5. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,所述的催化剂为  $5\% \sim 10\%$  铼碳催化剂;所述的催化剂的用量为化合物 M-M 的  $0.05 \sim 0.1$  摩尔当量。

6. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:步骤(2)中的工艺参数如下:加氢温度: $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ ,加氢压力: $0.01 \sim 6\text{MPa}$ ,加氢反应时间:3-36 小时。

7. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:步骤(2)还包含后处理步骤,所述的后处理包含下列步骤:用 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱对反应所得的反应液进行分离纯化,即可。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于:经 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱进行纯化后,用异丙醇-氨水进行结晶;所述的结晶采用冷冻结晶;所述的冷冻结晶包括下列步骤:将经 XAD 系列大孔吸附树脂纯化后的产物浓缩,与异丙醇混合,并用氨水将 pH 调节至  $7.5 \sim 8$ ,冷冻,结晶,过滤即可。

9. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的米诺环素的制备方法包含下列步骤:

第一步、合成 7-二甲氨基-6-去甲四环素，其包括下列步骤：

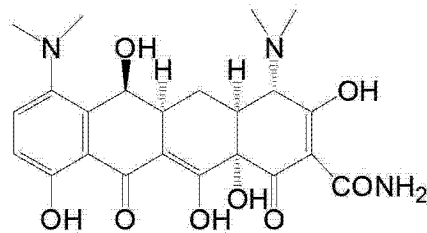
将盐酸去甲基金霉素 1 份，加入到 5-10 份胺类或者酰胺类溶剂中，加入 0.1-0.3 份钼络合物，10℃~30℃ 搅拌溶解；加入 0.5-0.8 份 40% 的二甲胺水溶液，在 -20℃~80℃ 下搅拌反应 4-40 小时；用 HPLC 检测反应液，去甲基金霉素小于 2% 结束反应；

将上述反应液加入到 100-150 份异丙醇中，搅拌析出固体，-20℃ 下冷冻放置 8~10 小时；过滤，-20℃~0℃ 异丙醇 1 份洗涤滤饼；滤饼在 30℃-40℃ 下减压干燥 5~10 小时，即得到产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素；

第二步、合成米诺环素，其包括下列步骤：

将 1 份第一步得到的 7-二甲氨基-6-去甲四环素，加入到 10-20 份醇类溶剂中，加入 1-5 份酸类；搅拌，在 10℃~30℃ 下溶解后，加入 0.05-0.1 份的 5%-10% 铈碳催化剂，真空吸入到高压釜；氮气置换三次后，按权利要求 7 的加氢工艺参数加氢；HPLC 监测反应；反应到终点后，泄氢气压力，氮气置换三次；放料，过滤回收铈碳，0.5-1 份醇类溶剂洗涤滤饼；滤液减压浓缩，浓缩温度不超过 35℃；浓缩液溶解在 10-20 份去离子水中，在 5~20 小时流经盛有 20-50 份 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱，然后用 20-40 份去离子水洗树脂柱；20-50 份甲醇洗脱，收集甲醇液；浓缩甲醇，加入 5-10 份异丙醇，氨水调解 pH7.5-8；冷冻，-20℃ 下结晶 8-10 小时，过滤，-20℃~0℃ 的异丙醇洗涤滤饼，减压烘干。

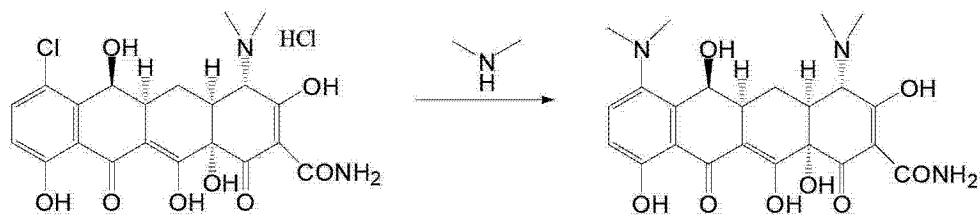
10. 一种化合物 M-M；



M-M

。

11. 如权利要求 10 所述的化合物 M-M 的制备方法，其包括下列步骤：在胺类溶剂或者酰胺类溶剂中，在钼络合物的催化下，将去甲基金霉素和二甲胺进行如下所示的反应，制得化合物 M-M；



M-M

其各反应条件如权利要求 1~3 任一项所述。

## 一种米诺环素的制备方法及其中间体

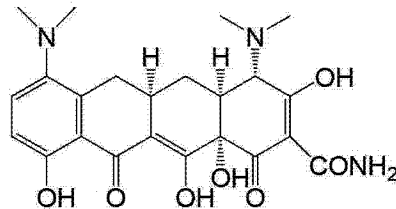
### 技术领域

[0001] 本发明具体的涉及一种米诺环素的制备方法及其中间体。

### 背景技术

[0002] 米诺环素, 英文名: Minocycline, 化学名: (4S - (4 $\alpha$ , 4a $\alpha$ , 5a $\alpha$ , 12a $\alpha$ )) -4, 7- 双(二甲氨基)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a- 八氢 -3, 10, 12, 12a- 四羟基 -1, 11- 二氧 -2- 并四苯甲酰胺; (4S - (4 $\alpha$ , 4a $\alpha$ , 5a $\alpha$ , 12a $\alpha$ )) -4, 7-Bis(dimethylamino)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahydro-3, 6, 10, 12, 12a-tetrahydroxy-1, 11-dioxo-2-naphthacenecarbox-amide。商品名: 地美环素、美满霉素、康尼。其化学结构式:

[0003]



[0004] Minocycline MW:457

[0005] 米诺环素属第二代的半合成四环素类广谱抗生素, 具高效和长效性, 在四环素类抗生素中, 本品的抗菌作用较强。抗菌谱与四环素相近。对革兰阳性菌包括耐四环素的金黄色葡萄球菌、链球菌等和革兰阴性菌中的淋病耐瑟菌均有很强作用; 对革兰阴性杆菌的作用一般较弱; 本品对沙眼衣原体和溶脲支原体亦有较好的抑制作用。

[0006] 米诺环素作用机制是与核糖体 30S 亚基的 A 位置结合, 阻止肽链的延长, 从而抑制细菌或其他病原微生物的蛋白质合成。本品系抑菌药, 但在高浓度时, 也具有杀菌作用。

[0007] 米诺环素临床用于因葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、淋病奈瑟菌、痢疾杆菌、大肠埃希菌、克雷伯氏菌、变形杆菌、绿脓杆菌、梅毒螺旋体及衣原体等病原体引起的感染。

[0008] 米诺环素是销量最大的四环素类药物, 也是生产替加环素的关键原料。常常将米诺环素做成盐酸盐或者硫酸盐来储藏, 销售和使用。

[0009] 1、文献(Journal of Organic Chemistry, 1971, vol. 36, No. 5, p. 723 ~ 725)报道了: 以山环素为原料, 用硝化方法得到 7-硝基山环素, 再还原得到 7-氨基山环素, 再用钨碳加氢与甲醛反应得到米诺环素。该文献步骤长, 收率低, 反应条件苛刻, 且硝化会产生 9 位的副产物。

[0010] 2、美国专利 US3403179, 用 7-偶氮酯山环素为原料, 采用钨碳加氢与甲醛反应得到米诺环素。该专利使用的原料 7-偶氮酯山环素, 须山环素经过两步反应才能得到, 步骤长, 成本高。

[0011] 3、现有米诺环素的生产方法, 即法国专利 Fr92088 方法, 用 7-偶氮苯磺酸山环素为原料, 采用钨碳加氢与甲醛反应得到米诺环素。该专利使用的原料 7-偶氮苯磺酸山环素比美国专利 US3403179 的 7-偶氮酯山环素便宜, 但是其原料同样须山环素经过氯代、偶氮

化两步反应才能得到,步骤长,成本也高。

[0012] 4、美国专利 US5202449,用 7-氨基山环素为原料,采用钨碳加氢与甲醛反应得到米诺环素。该专利使用的原料 7-氨基山环素不容易得到,价格昂贵。

[0013] 5、文献(Journal of Organic Chemistry, 2002, vol. 67, No. 14, p. 5025 - 5027)报道了:在含氮溶剂中,以 7-碘山环素为原料,与三甲基锡二甲胺反应生成米诺环素。该文献的原料:7-碘山环素非常昂贵,三甲基锡二甲胺不稳定,制备困难,没有产业化价值。

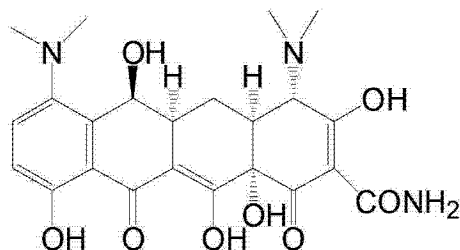
[0014] 6、美国专利 US2010/305072,用 7-氨基山环素为原料,采用钨碳加氢与甲醛反应得到米诺环素。该专利做了收率提高的改进,但是,使用的原料 7-氨基山环素不容易得到,价格昂贵。

### 发明内容

[0015] 本发明所要解决的技术问题是提供了一种与现有技术完全不同的米诺环素的制备方法及其中间体。本发明的方法原料易得,成本较低,两步反应操作简单,产品收率高、质量好,溶剂可回收重复利用,易于实现工业化生产。

[0016] 本发明提供了一种化合物 M-M (7-二甲胺基-6-去甲四环素);

[0017]



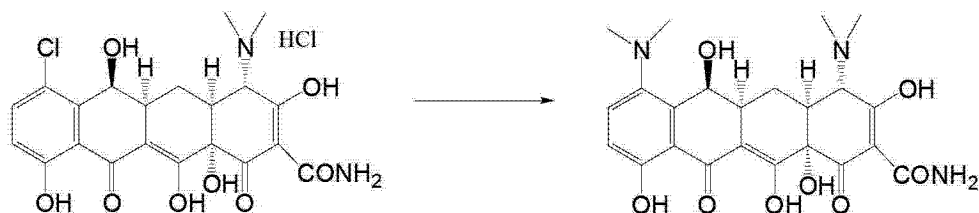
[0018] M-M。

[0019] 本发明还提供了一种米诺环素的制备方法,其包含下列步骤:

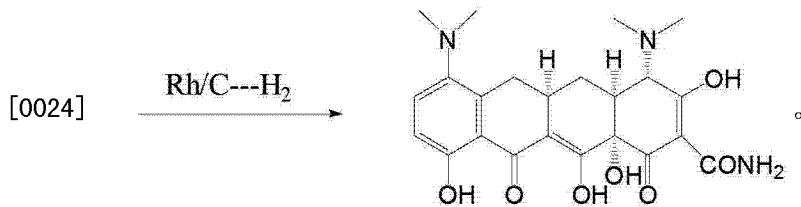
[0020] 步骤(1):在胺类溶剂或者酰胺类溶剂中,在钨络合物的催化下,将去甲基金霉素和二甲胺进行反应,制得化合物 M-M;

[0021] 步骤(2):在包含酸的醇类溶剂中,在催化剂的作用下,将步骤(1)制得的化合物 M-M 进行加氢脱羟基的反应;所述的酸为硫酸,氢溴酸,甲磺酸,对甲苯磺酸,高氯酸和浓磷酸中的一种或多种;

[0022]



[0023] M-M



[0025] 所述的米诺环素的制备方法中,步骤(1)反应结束后可不经后处理纯化,直接进行步骤(2)的反应。

[0026] 步骤(1)中,所述的胺类溶剂可为本领域常用的胺类溶剂,优选三乙胺和/或N-甲基吗啡啉等等。所述的酰胺类溶剂可为本领域常规的酰胺类溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮和DMPU(N,N-二甲基丙撑脲)中的一种或多种。所述的胺类溶剂或者酰胺类溶剂的用量可为不影响反应的进行即可,优选为5~20ml/g盐酸去甲基金霉素,更优选为8~15ml/g盐酸去甲基金霉素。所述的钌络合物可为此类反应常用的钌络合物,优选四(三苯基膦)钌、双三苯基膦二氯化钌、双乙腈二氯化钌、二氯四氨基钌、二异丙基咪唑氯化钌和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钌中的一种或多种。所述的钌络合物的用量可为本领域此类反应的常规用量,优选为去甲基金霉素的0.05~1摩尔当量,更优选为去甲基金霉素的0.1~0.3摩尔当量。所述的二甲胺优选以水溶液的形式参与反应。所述的二甲胺的水溶液的浓度可为本领域常用的二甲胺的水溶液的浓度,优选质量含量为20%~40%的二甲胺水溶液,更优选质量含量为40%的二甲胺水溶液。所述的二甲胺的用量优选为0.1~0.5ml/g盐酸去甲基金霉素,更优选0.2~0.3ml/g盐酸去甲基金霉素。

[0027] 本发明中,若无特别说明所述的去甲基金霉素的纯度均为99%以上,百分数为质量分数。

[0028] 步骤(1)中,所述的反应的温度较佳地为-20℃~80℃,更佳地为10℃~30℃。该反应可用HPLC跟踪反应,一般以去甲基金霉素小于2%结束反应,百分数为质量分数。

[0029] 步骤(1)反应结束后,可经过简单的后处理,优选包括下列步骤:将反应液与异丙醇混合,析出固体后冷冻放置,过滤,干燥滤饼即得MM粗品。所述的异丙醇的用量优选为去甲基金霉素的100~150摩尔当量。所述的冷冻的温度优选-20℃~0℃,更优选-20℃。所述的放置的时间优选8~10小时。所述的干燥优选减压干燥。所述的减压干燥的温度优选30℃~40℃。所述的减压干燥的时间优选5~10小时。经上述简单的后处理得到的化合物M-M可直接进行步骤(2)的反应。

[0030] 步骤(2)中,所述的醇类溶剂可为本领域常用的醇类溶剂,优选C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>的醇类溶剂。所述的C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>的醇类溶剂优选甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或多种。所述的醇类溶剂的用量优选为化合物M-M的10~20倍重量,更优选为化合物M-M的14~16倍重量。所述的酸的用量优选为化合物M-M的1~5摩尔当量,更优选为化合物M-M的2~3摩尔当量。所述的催化剂可为本领域此类反应的常用催化剂,优选钌碳催化剂。所述的钌碳催化剂优选含钌质量分数为5%~10%的钌碳催化剂。所述的催化剂的用量优选为化合物M-M的0.05~0.1摩尔当量,更优选为化合物M-M的0.08~0.085摩尔当量。本发明中步骤(2)中的反应物M-M的纯度一般均大于95%,百分数为质量分数。

[0031] 步骤(2)中的工艺参数较佳的如下:加氢温度:-20℃~100℃(优选10℃~30℃,

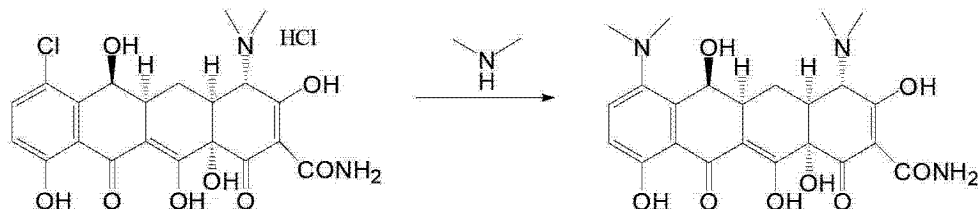
加氢压力:0.01MPa ~ 6MPa (优选 2MPa),加氢反应时间:3 ~ 36 小时(优选 20 小时)。

[0032] 步骤(2)中,所述的反应可通过 HPLC 进行时间控制,原料 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M) 小于 0.5% 时(质量含量),可结束加氢脱去羟基的反应。

[0033] 步骤(2)还可包含后处理步骤。后处理较佳地包含下列步骤:用 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱对反应所得的反应液进行分离纯化,即可得纯度更高的米诺环素。所述的后处理更佳地包括下列步骤:将体系泄去氢气,置换入氮气,过滤,滤液浓缩后,浓缩液经 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱进行纯化,即可。所述的浓缩的温度优选不超过 35℃。所述的 XAD 系列大孔吸附树脂优选 XAD1600 大孔吸附树脂、XAD1800 大孔吸附树脂或 XAD2000 大孔吸附树脂。所述的 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱的操作步骤和操作条件可按照常规的 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱的操作步骤和操作条件进行选择。所述的浓缩液经大孔吸附树脂的分离柱前优选与去离子水混合。所述的去离子水的用量优选为化合物 M-M 的 10 ~ 20 倍重量。所述的经 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱进行纯化后,还可用异丙醇-氨水进行结晶。所述的结晶可采用冻结结晶。所述的冻结结晶是指通过降低温度,而使产品以晶体形式析出的过程,其优选包括下列步骤:将经 XAD 系列大孔吸附树脂纯化后的产物浓缩,与异丙醇混合,并用氨水将 pH 调节至 7.5 ~ 8,冷冻,结晶,过滤即可。所述的结晶中采用的异丙醇的温度优选 -20℃ ~ 0℃。所述的异丙醇的用量优选为化合物 M-M 的 5 ~ 10 摩尔当量。所述的冻结结晶的温度优选 -20℃ ~ 0℃。所述的冻结结晶的时间优选 8 ~ 10 小时。

[0034] 本发明还提供了一种米诺环素中间体 M-M 的制备方法,其包括下列步骤:在胺类溶剂或者酰胺类溶剂中,在钼络合物的催化下,将去甲基金霉素和二甲胺进行如下所示的反应,制得化合物 M-M;

[0035]



[0036] M-M。

[0037] 所述的米诺环素中间体 M-M 的制备方法中,所述的胺类溶剂可为本领域常用的胺类溶剂,优选三乙胺和 / 或 N-甲基吗啡啉等等。所述的酰胺类溶剂可为本领域常规的酰胺类溶剂,优选 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮和 DMPU (N,N-二甲基丙撑脲)中的一种或多种。所述的胺类溶剂或者酰胺类溶剂的用量可为不影响反应的进行即可,优选为 5 ~ 20ml/g 盐酸去甲基金霉素,更优选为 8 ~ 15ml/g 盐酸去甲基金霉素。所述的钼络合物可为此类反应常用的钼络合物,优选四(三苯基膦)钼、双三苯基膦二氯化钼、双乙腈二氯化钼、二氯四氨基钼、二异丙基咪唑氯化钼和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼中的一种或多种。所述的钼络合物的用量可为本领域此类反应的常规用量,优选为去甲基金霉素的 0.05 ~ 1 摩尔当量,更优选为去甲基金霉素的 0.1 ~ 0.3 摩尔当量。所述的二甲胺优选以水溶液的形式参与反应。所述的二甲胺的水溶液的浓度可为本领域常用的二甲胺的水溶液的浓度,优选质量含量为 20% ~ 40% 的二甲胺水溶液,更优选质量含量为 40% 的二甲胺水溶液。所述的二甲胺的用量优选为 0.1 ~ 0.5ml/g 盐酸去甲基金霉素,

更优选 0.2 ~ 0.3ml/g 盐酸去甲基金霉素。

[0038] 所述的米诺环素中间体 M-M 的制备方法中,所述的反应的温度较佳地为 -20 ~ 80°C,更佳地为 10°C ~ 30°C。该反应可用 HPLC 跟踪反应,一般以去甲基金霉素小于 2% 时结束反应,百分数为质量分数。

[0039] 所述的米诺环素中间体 M-M 的制备方法中,反应结束后,可经过简单的后处理,优选包括下列步骤:将反应液与异丙醇混合,析出固体后冷冻放置,过滤,干燥滤饼即可。所述的异丙醇的用量优选为去甲基金霉素的 100 ~ 150 摩尔当量。所述的冷冻的温度优选 -20°C ~ 0°C,更优选 -20°C。所述的放置的时间优选 8 ~ 10 小时。所述的干燥优选减压干燥。所述的减压干燥的温度优选 30°C ~ 40°C。所述的减压干燥的时间优选 5 ~ 10 小时。经上述简单的后处理得到的化合物 M-M 可直接进行步骤(2)的反应。

[0040] 本发明中,所述的米诺环素的制备方法更佳的包含下列步骤:

[0041] 第一步、合成 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M),其包括下列步骤:

[0042] 将市售的盐酸去甲基金霉素(含量大于 99%) 1 份,加入到 5-10 份胺类或者酰胺类溶剂中,加入 0.1-0.3 份钡络合物,10°C ~ 30°C 搅拌溶解。加入 0.5-0.8 份 40% 的二甲胺水溶液,在 -20 ~ 80°C 下搅拌反应 4-40 小时。用 HPLC 检测反应液,去甲基金霉素小于 2% 结束反应,百分数为 HPLC 面积归一法中的面积百分数。

[0043] 将以上反应液加入到 100-150 份异丙醇中,搅拌析出固体,-20°C 下冷冻放置 8 ~ 10 小时。过滤,-20°C ~ 0°C 异丙醇 1 份洗涤滤饼。滤饼在 30-40°C 下减压干燥 5 ~ 10 小时,即得到产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M),收率大于 90%,产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)纯度:大于 95%,该产物可直接进行下步合成。滤液常压蒸馏,先回收异丙醇,减压浓缩回收胺类或者酰胺类溶剂,废渣送钡碳工厂回收钡。

[0044] 第二步、合成米诺环素,其包括下列步骤:

[0045] 将 1 份第一步得到的 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)(一般纯度大于 95%),加入到 10-20 份醇类溶剂中,加入 1-5 份酸类。搅拌,在 10°C ~ 30°C 下溶解后,加入 0.05-0.1 份的 5%-10% 铈碳催化剂,真空吸入到高压釜。氮气置换三次后,按照以上加氢工艺参数加氢。HPLC 监测反应。反应到终点后,泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤回收铈碳,0.5-1 份醇类溶剂洗涤滤饼,回收滤饼铈碳催化剂。滤液减压浓缩,回收醇类溶剂,浓缩温度不超过 35°C。浓缩液溶解在 10-20 份去离子水中,5 ~ 20 小时流经盛有 20-50 份 XAD 系列大孔吸附树脂的分离柱,然后用 20-40 份去离子水洗树脂柱。20-50 份甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇,并回收大部分甲醇,加入 5-10 份异丙醇,氨水调解 pH7.5-8。冷冻,-20°C 下结晶 8-10 小时,过滤,-20°C ~ 0°C 异丙醇洗涤滤饼,减压烘干,即得到含量大于 99% 的米诺环素。收率:大于 80%。

[0046] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0047] 本发明中,份数均指重量份数。

[0048] 本发明中除特别说明外,所述的室温为 10°C ~ 30°C。

[0049] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0050] 本发明的积极进步效果在于:本发明使用的原料为发酵产物去甲基金霉素,有市售的产品供应,比山环素价格低廉许多,两步反应操作简单,收率高,质量好,溶剂可回收,



具有产业化前景。而米诺环素现有的合成方法是将山环素经过氯代、偶氮化和催化加氢二甲甲基化,需要三步合成,因此本发明优势非常明显。

### 具体实施方式

[0051] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0052] 下列各实施例中产物的含量均由 HPLC 进行测定,除有特别说明,HPLC 分析测定所指的含量为按面积归一法所得的面积含量。

#### [0053] 实施例 1

[0054] 在 1000ml 三口烧瓶中,加入盐酸去甲基金霉素(含量大于 99%,质量百分数) 50g,加入 500ml DMF,加入 10g 二异丙基咪唑氯化钨,室温搅拌溶解。转冰水浴冷却,加入 30ml 40% 的二甲胺水溶液,在 10℃~15℃ 下搅拌反应 8 小时。HPLC 检测反应液,去甲基金霉素的含量为 1.22%,结束反应。

[0055] 将以上反应液加入到 6000ml 异丙醇中,搅拌析出固体,然后放入 -20℃ 冰柜中,冷冻放置 8~10 小时。过滤,-20℃ 的异丙醇 50ml 洗涤滤饼。滤液收集在单独的回收桶中。滤饼在 30℃~40℃ 下减压干燥 8 小时,即得到产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M) 43.6g,收率:91.1%,产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M) 纯度:97.4%。

[0056] 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M) 43.6g,加入到 550ml 甲醇中,搅拌,冰水浴下滴加 50g 硫酸。加入 0.5g 的 5% 铈碳催化剂,真空吸入到 1000ml 高压釜。氮气置换三次后,通入氢气,控制氢气压力在 1.5-2.5MPa,室温加氢反应 24 小时,HPLC 检测反应液,原料 M-M: 0.32%,结束加氢反应。

[0057] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,40ml 甲醇洗涤滤饼,回收滤饼铈碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 600ml 去离子水中。

[0058] 将 1000ml XAD1600 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 500ml 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 500ml 去离子水洗树脂柱。800ml 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至 100ml,加入 300ml 异丙醇。冷冻,-20℃ 下结晶 8-10 小时,过滤,冷冻的异丙醇 20ml 洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在 35℃ 下烘干,得到 33.6g 黄色粉末。收率:82%。米诺环素含量:99.4%。

#### [0059] 实施例 2

[0060] 在 1000ml 三口烧瓶中,加入盐酸去甲基金霉素(含量大于 99%) 50g,加入 500ml N-甲基吡咯烷酮,加入 8g 四(三苯基膦)钨,室温搅拌溶解。加入 30ml 40% 的二甲胺水溶液,在 45-55℃ 下搅拌反应 5 小时。HPLC 检测反应液,去甲基金霉素的含量为 0.74%,结束反应。

[0061] 将以上反应液加入到 6500ml 异丙醇中,搅拌析出固体,然后放入 -20℃ 冰柜中,冷冻放置 8~10 小时。过滤,冷冻的异丙醇 50ml 洗涤滤饼。滤液收集在单独的回收桶中。滤饼在 30-40℃ 下减压干燥 8 小时,即得到产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M) 44.3g,收率:90.2%,产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M) 纯度:95.9%。

[0062] 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M) 44.3g,加入到 550ml 乙醇中,搅拌,加入 55g 对甲苯磺酸。加入 0.5g 的 5% 铈碳催化剂,真空吸入到 1000ml 高压釜。氮气置换三次后,通

入氢气,控制氢气压力在 1.5-2.5MPa,室温加氢反应 20 小时,HPLC 检测反应液,原料 M-M : 0.40%,结束加氢反应。

[0063] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,50ml 乙醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 500ml 去离子水中。

[0064] 将 1200ml XAD1800 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 500ml 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 500ml 去离子水洗树脂柱。800 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至 100ml,加入 400ml 异丙醇。冷冻,-20℃下结晶 8-10 小时,过滤,冷冻的异丙醇 30ml 洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在 35℃下烘干,得到 33.2g 黄色粉末。收率 :81%。米诺环素含量 :99.7%。

[0065] 实施例 3

[0066] 在 1000ml 三口烧瓶中,加入盐酸去甲基金霉素(含量大于 99%)50g,加入 500ml DMPU,加入 10g 双三苯基膦二氯化钨,室温搅拌溶解。加入 35ml 140% 的二甲胺水溶液,在 20 ~ 25℃下搅拌反应 9 小时。HPLC 检测反应液,去甲基金霉素为 0.97%,结束反应。

[0067] 将以上反应液加入到 6000ml 异丙醇中,搅拌析出固体,然后放入 -20℃冰柜中,冷冻放置 8 ~ 10 小时。过滤,冷冻的异丙醇 50ml 洗涤滤饼。滤液收集在单独的回收桶中。滤饼在 30-40℃下减压干燥 8 小时,即得到产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)45.2g,收率 :92.3%,产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)纯度 :96.8%。

[0068] 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)45.2g,加入到 550ml 甲醇中,搅拌,冰水浴下滴加 100g 甲磺酸。加入 0.5g 的 10% 铑碳催化剂,真空吸入到 1000ml 高压釜。氮气置换三次后,通入氢气,控制氢气压力在 1.5-2.5MPa,室温加氢反应 15 小时,HPLC 检测反应液,原料 M-M :0.21%,结束加氢反应。

[0069] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,40ml 甲醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 500ml 去离子水中。

[0070] 将 1500ml XAD2000 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 500ml 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 500ml 去离子水洗树脂柱。800 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至 100ml,加入 400ml 异丙醇。冷冻,-20℃下结晶 8-10 小时,过滤,冷冻的异丙醇 20ml 洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在 35℃下烘干,得到 35.6g 黄色粉末。收率 :84%。米诺环素含量 :99.1%。

[0071] 实施例 4

[0072] 在 10L 三口烧瓶中,加入盐酸去甲基金霉素(含量大于 99%)800g,加入 9L N,N-二甲基乙酰胺,加入 50g 双乙腈二氯化钨,室温搅拌溶解。加入 300ml 140% 的二甲胺水溶液,在 20 ~ 25℃下搅拌反应 15 小时。HPLC 检测反应液,去甲基金霉素为 0.38%,结束反应。

[0073] 将以上反应液加入到 100L 异丙醇中,搅拌析出固体,然后放入 -20℃冰柜中,冷冻放置 8 ~ 10 小时。过滤,冷冻的异丙醇 500ml 洗涤滤饼。滤饼在 30-40℃下减压干燥 8 小时,即得到产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)713.7g,收率 :91.4%,产物 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)纯度 :98.3%。滤液常压蒸馏,先回收异丙醇,再减压浓缩回收 N,N-二甲基乙酰胺,废渣送钨碳工厂回收钨。

[0074] 7-二甲氨基-6-去甲四环素(M-M)713.7g,加入到 8L 乙醇中,搅拌,冰水浴下滴加 1L 高氯酸。加入 50g 的 10% 铑碳催化剂,真空吸入到 1000ml 高压釜。氮气置换三次后,通

入氢气,控制氢气压力在 1.5-2.5MPa,室温加氢反应 18 小时, HPLC 检测反应液,原料 M-M : 0.35%,结束加氢反应。

[0075] 泄氢气压力,氮气置换三次。放料,过滤,400ml 甲醇洗涤滤饼,回收滤饼铑碳催化剂。滤液减压浓缩,浓缩温度不超过 30℃。浓缩液溶解在 6L 去离子水中。

[0076] 将 8L XAD2000 大孔吸附树脂装柱,预处理后,用 6L 去离子水洗树脂。将上述处理的溶液上柱后,然后用 5L 去离子水洗树脂柱。10L 甲醇洗脱,收集甲醇液。浓缩甲醇至 600ml,加入 3L 异丙醇。冷冻, -20℃下结晶 8-10 小时,过滤,冷冻的异丙醇 20ml 洗涤滤饼,滤饼转入减压烘箱,在 35℃下烘干,得到 574.2g 黄色粉末。收率 :85%。米诺环素含量 : 99.6%。