



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110078785 A

(43)申请公布日 2019.08.02

(21)申请号 201910480598.1

(22)申请日 2019.06.04

(71)申请人 博诺康源(北京)药业科技有限公司

地址 100176 北京市大兴区经济技术开发区
经海四路156号院6号楼A区301

(72)发明人 李久青 蔡报彬 浮绍东 蔡保理
李昊 尹鲲

(74)专利代理机构 北京知联天下知识产权代理
事务所(普通合伙) 11594

代理人 张陆军

(51)Int.Cl.

C07J 71/00(2006.01)

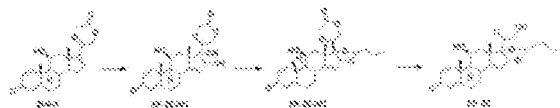
权利要求书2页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

一种布地奈德杂质EP-ZE的合成方法

(57)摘要

本发明提供了一种布地奈德杂质EP-ZE的合成方法:首先以ZNA-3为原料,在氧化剂的条件下,氧化生成化合物EP-ZE-IM1;然后,化合物EP-ZE-IM1与正丁醛在酸催化作用下反应生成化合物EP-ZE-IM2;最后,以化合物EP-ZE-IM2为物料,在碱性条件下发生水解,生成杂质EP-ZE。本发明所述合成方法工艺路线简单、操作方便、选择性好、收率高;合成的布地奈德杂质EP-ZE可作为布地奈德的检测及研究用对照品,应用于布地奈德及其相关制剂的质量控制,控制布地奈德原料药或者其制剂的纯度。



1. 一种布地奈德杂质EP-ZE的合成方法,其特征在于,合成所述杂质EP-ZE包括如下步骤:

(1) 合成化合物EP-ZE-IM1

取ZNA-3、乙酸置于反应器中,控制反应体系的温度为0~30℃,加入氧化剂的水溶液,保温进行反应,液质检测反应完毕后控温不超过30℃进行淬灭反应,直至淀粉碘化钾试纸不变蓝则淬灭完毕,再加水、搅拌析晶、抽滤、洗涤滤饼、抽干后烘至恒重,得到化合物EP-ZE-IM1;

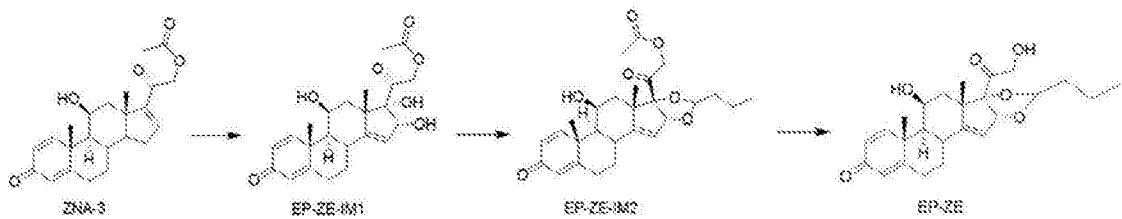
(2) 合成化合物EP-ZE-IM2

将所述化合物EP-ZE-IM1和正丁醛置于反应器中,加入有机溶剂A进行溶解,通入氮气,再加入酸,室温下反应3h,将得到的反应液置于水中进行淬灭反应,加入二氯甲烷进行萃取分液,收集有机相且对水相再以二氯甲烷二次萃取,对两次萃取所得有机相进行浓缩蒸干,得到化合物EP-ZE-IM2;

(3) 合成杂质EP-ZE

采用有机溶剂B溶解所述EP-ZE-IM2,加入碱溶液,控温至-10~10℃进行反应,反应完成后调节反应液pH至中性,向反应液中加水、萃取、收集有机相且水相再以二氯甲烷二次萃取、对两次萃取所得有机相进行浓缩蒸干、用硅胶柱纯化,得到杂质EP-ZE;

合成路线为:



2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述ZNA-3与乙酸的质量体积比为1g:5~20mL,所述ZNA-3与氧化剂的质量比为1~10:1。

3. 根据权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于,所述氧化剂为高锰酸钾、重铬酸钾或四氧化钨中的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述化合物EP-ZE-IM1、正丁醛与酸的质量比为10~20:1~5:1。

5. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述有机溶剂A为乙腈、二氧六环、四氢呋喃中的一种或多种。

6. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述酸为高氯酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或三氟化硼中的一种或多种。

7. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述化合物EP-ZE-IM2与碱的质量比为5~50:1。

8. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述有机溶剂B为非质子性溶剂和质子性溶剂的混合溶剂,其中,

所述非质子性溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、二氧六环、四氢呋喃中的一种或多种;

所述质子性溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇中的一种或多种。

9. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯中的一种或多种。

10. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述硅胶柱纯化过程中,采用二氯甲烷与甲醇的体积比为100~10:1的混合液作为洗脱剂,进行梯度洗脱。

一种布地奈德杂质EP-ZE的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物杂质合成领域,特别涉及一种布地奈德杂质EP-ZE的合成方法。

背景技术

[0002] 布地奈德是一种糖皮质激素类哮喘治疗药,属于肾上腺皮质激素类药。最早于1981年由阿斯利康制药公司研发上市,其具有很强的局部抗炎作用,能抑制早期的支气管痉挛及晚期的变态反应,是治疗过敏性哮喘的重要药物之一。在同类药品中布地奈德具有高效的局部抗炎作用,作用时间长且无全身肾上腺皮质激素作用,更适用于局部用药。

[0003] 目前,布地奈德主要以气雾剂和混悬液两种不同的剂型分别用于治疗哮喘和过敏性鼻炎。在我国上市的以布地奈德为活性成份的剂型主要有鼻喷雾剂、粉吸入剂、吸入用混悬液、吸入气雾剂、吸入粉雾剂、气雾剂等。其中,鼻喷雾剂、粉吸入剂和吸入用混悬液在这几种剂型中为主要剂型,但布地奈德鼻喷雾剂、吸入布地奈德混悬液及粉吸入剂目前全部来源入进口,主要原因是我国生产的布地奈德原药料与原研产品仍存在一定的差异。因此,加强对布地奈德原料药的研究对于打破进口药物的垄断具有重要作用;而杂质EP-ZE作为布地奈德的检测及研究用对照品,在布地奈德原料药及其制剂的质量控制方面有着不可替代的作用。目前,现有技术中没有一种专门针对布地奈德杂质EP-ZE的合成方法。

发明内容

[0004] 为解决现有技术中的不足,本发明提出了一种操作简单、收率高的布地奈德杂质EP-ZE的合成方法。

[0005] 一种布地奈德杂质EP-ZE的合成方法,包括如下步骤:

[0006] (1) 合成化合物EP-ZE-IM1

[0007] 取ZNA-3、乙酸置于反应器中,控制反应体系的温度为0~30℃,加入氧化剂的水溶液,保温进行反应,液质检测反应完毕后控温不超过30℃进行淬灭反应,直至淀粉碘化钾试纸不变蓝则淬灭完毕,再加水、搅拌析晶、抽滤、洗涤滤饼、抽干后烘至恒重,得到化合物EP-ZE-IM1;

[0008] (2) 合成化合物EP-ZE-IM2

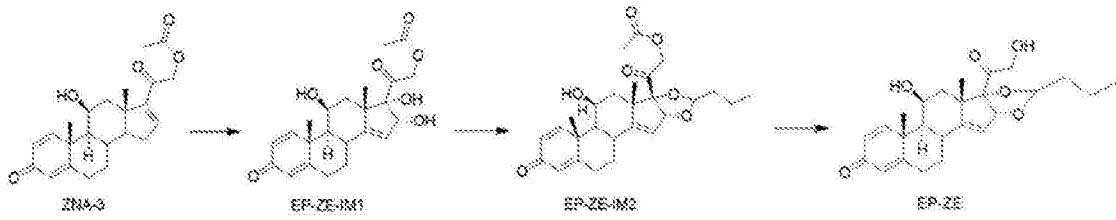
[0009] 将所述化合物EP-ZE-IM1和正丁醛置于反应器中,加入有机溶剂A进行溶解,通入氮气,再加入酸,室温下反应3h,将得到的反应液置于水中进行淬灭反应,加入二氯甲烷进行萃取分液,收集有机相且对水相再以二氯甲烷二次萃取,对两次萃取所得有机相进行浓缩蒸干,得到化合物EP-ZE-IM2;

[0010] (3) 合成杂质EP-ZE

[0011] 采用有机溶剂B溶解所述EP-ZE-IM2,加入碱溶液,控温至-10~10℃进行反应,反应完成后调节反应液pH至中性,向反应液中加水、萃取、收集有机相且水相再以二氯甲烷二次萃取、对两次萃取所得有机相进行浓缩蒸干、用硅胶柱纯化,得到杂质EP-ZE;

[0012] 合成路线为:

[0013]



[0014] 进一步地,所述ZNA-3与乙酸的质量体积比为1g:5~20mL,所述ZNA-3与氧化剂的质量比为1~10:1。

[0015] 进一步地,所述氧化剂为高锰酸钾、重铬酸钾或四氧化钨中的一种或多种。

[0016] 进一步地,所述化合物EP-ZE-IM1、正丁醛与酸的质量比为10~20:1~5:1。

[0017] 进一步地,所述有机溶剂A为乙腈、二氧六环、四氢呋喃中的一种或多种。

[0018] 进一步地,所述酸为高氯酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或三氟化硼中的一种或多种。

[0019] 进一步地,所述化合物EP-ZE-IM2与碱的质量比为5~50:1。

[0020] 进一步地,所述有机溶剂B为非质子性溶剂和质子性溶剂的混合溶剂,其中,所述非质子性溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、二氧六环、四氢呋喃中的一种或多种;所述质子性溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇中的一种或多种。

[0021] 进一步地,所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯中的一种或多种。

[0022] 进一步地,所述硅胶柱纯化过程中,采用二氯甲烷与甲醇的体积比为100~10:1的混合液作为洗脱剂,进行梯度洗脱。

[0023] 本发明首先以ZNA-3为原料,在氧化剂的条件下,氧化生成化合物EP-ZE-IM1;然后,化合物EP-ZE-IM1与正丁醛在酸催化作用下反应生成化合物EP-ZE-IM2;最后,以化合物EP-ZE-IM2为物料,在碱性条件下发生水解,生成杂质EP-ZE,即布地奈德欧洲药典中的杂质E。实验结果证明:所述合成方法能够以较高的收率得到纯度高的杂质EP-ZE,且所述合成方法中使用的有机溶剂、氧化剂、萃取剂、酸、碱等物质均在于市面上购买得到,操作简单。本发明所述合成方法工艺路线简单、操作方便、选择性好、收率较高;合成的布地奈德杂质EP-ZE可作为布地奈德的检测及研究用对照品,应用于布地奈德及其相关制剂的质量控制,控制布地奈德原料药或者其制剂的纯度。本发明的其它特征和优点将在随后的说明书中阐述,并且,部分地从说明书中变得显而易见,或者通过实施本发明而了解。本发明的目的和其他优点可通过在说明书、权利要求书以及附图中所指出的结构来实现和获得。

附图说明

[0024] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作一简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0025] 图1示出了根据本发明实施例的布地奈德杂质EP-ZE的合成工艺路线图。

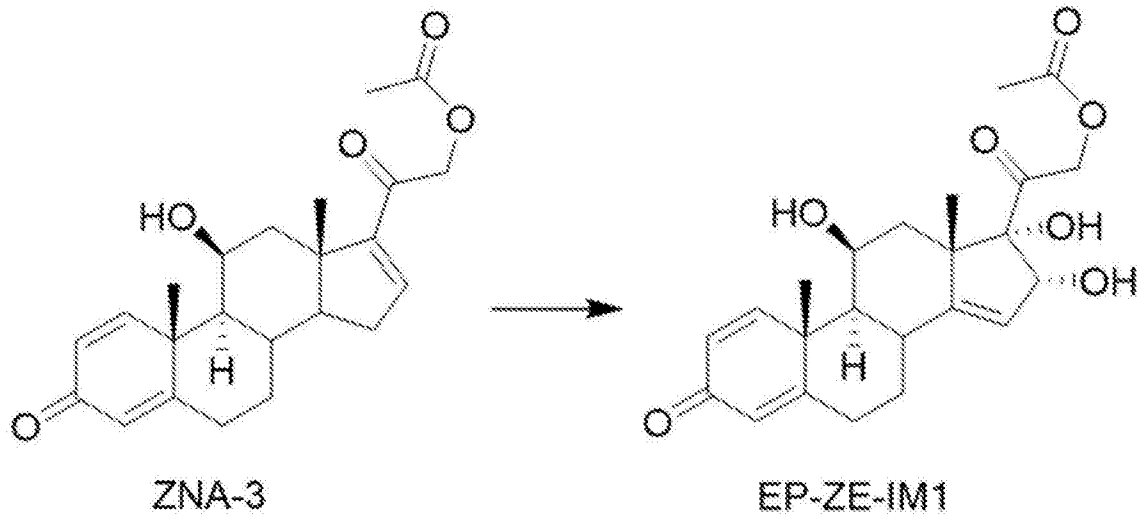
具体实施方式

[0026] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地说明，显然，所描述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0027] 实施例1

[0028] 第一步：合成化合物EP-ZE-IM1

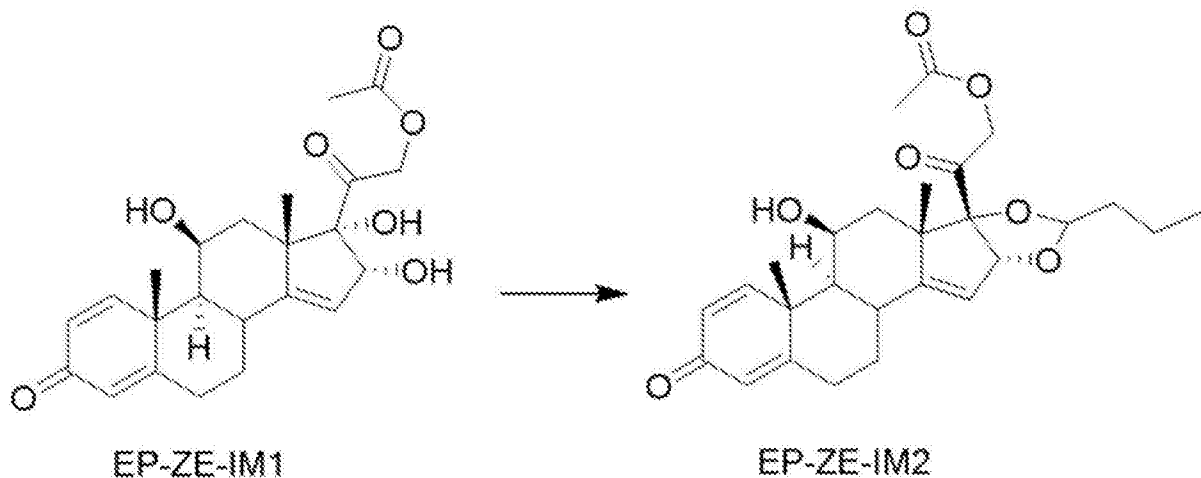
[0029]



[0030] 取10.1g ZNA-3、150mL乙酸置于500mL三口瓶中，控制温度为0~30℃，开始滴加高锰酸钾水溶液，即5.0g高锰酸钾用150mL水溶解，高锰酸钾水溶液加入完毕后保温0~30℃反应2h，使用液质检测反应进程；待反应完毕后，缓慢加入保险粉进行淬灭反应，控温不超过30℃，直至淀粉碘化钾试纸不变蓝为止；淬灭反应完毕后缓慢加入4L水、搅拌析晶2h、抽滤、滤饼用20mL水洗涤、抽干后烘至恒重，得到4.61g淡黄色固体，即化合物EP-ZE-IM1，收率42.6%，纯度90%。其中，所述ZNA-3为21-乙酰氧基-11β-羟基-1,4,16-三烯孕甾-3,20-二酮(21-acetoxy-11β-hydroxyl-1,4,16-pregnatriene-3,20-dione)。

[0031] 第二步：合成化合物EP-ZE-IM2

[0032]

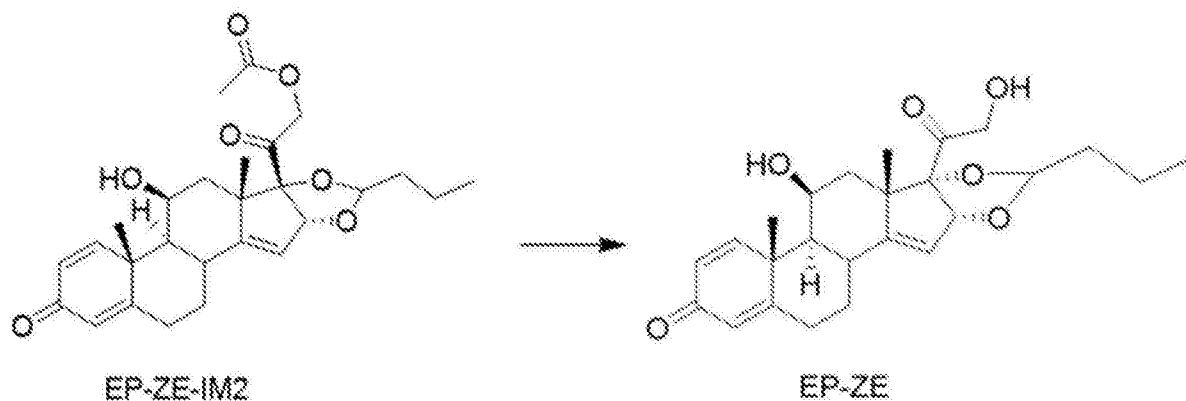


[0033] 取4.24g所述化合物EP-ZE-IM1和1.1g正丁醛置于反应器中，加入12mL二氧六环和

36mL乙腈进行溶解,通入氮气且置换三次,再加入0.42g三氟化硼四氢呋喃络合物,室温下反应3h;反应完毕后,将反应液加入100mL水中进行淬灭反应,加入50mL二氯甲烷,进行萃取分液、收集有机相且水相继续以50mL二氯甲烷进行二次萃取,合并两次萃取所得有机相并进行浓缩蒸干,得到5.05g淡黄色泡沫状固体,即化合物EP-ZE-IM2,收率105%,纯度90%。

[0034] 第三步:合成杂质EP-ZE

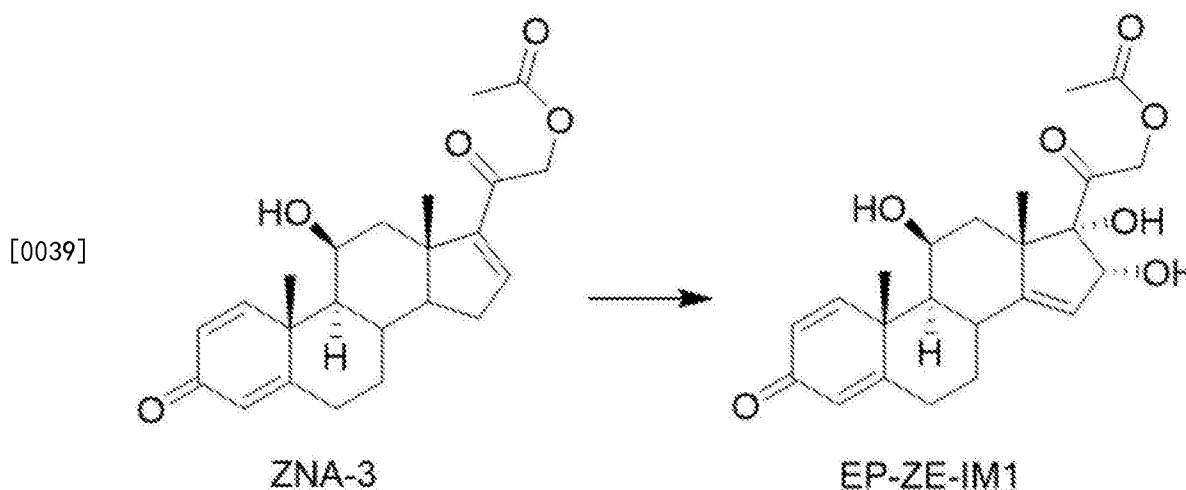
[0035]



[0036] 将5.05g所述化合物EP-ZE-IM2用50mL二氯甲烷和40mL无水甲醇进行溶解,加入氢氧化钠的甲醇溶液,即0.17g氢氧化钠用10mL甲醇溶解,控温-10~10℃反应2h,加入乙酸调节反应液pH至中性;再向反应液中加入30mL纯化水、萃取、收集有机相且水相继续以50mL二氯甲烷进行二次萃取,合并两次萃取所得有机相并进行浓缩蒸干,对浓缩蒸干的有机相用硅胶柱纯化,得到1.20g白色固体,即杂质EP-ZE,收率26%,纯度96.662%。其中,硅胶柱纯化过程中,采用二氯甲烷与甲醇的体积比为100~10:1的混合液作为洗脱剂,进行梯度洗脱。

[0037] 实施例2

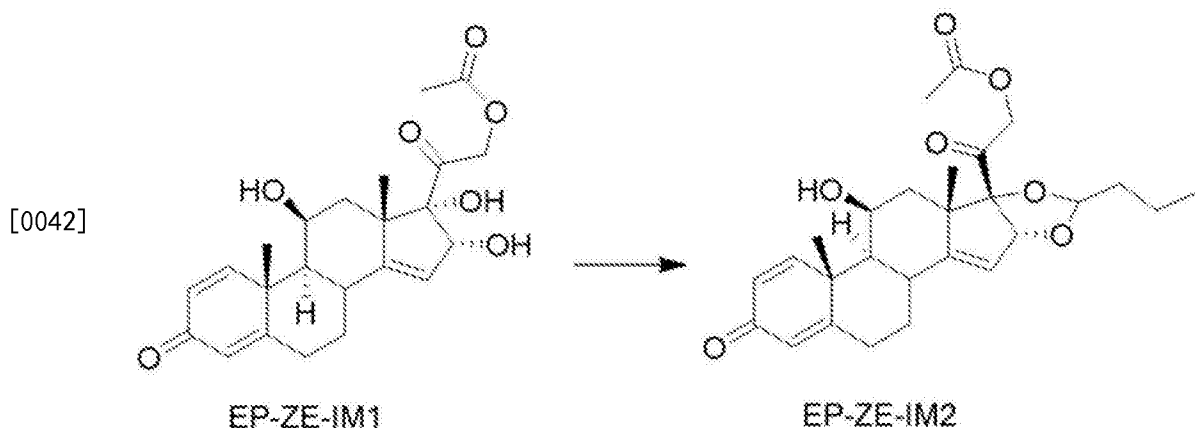
[0038] 第一步:合成化合物EP-ZE-IM1



[0040] 取4g ZNA-3、50mL乙酸置于200mL三口瓶中,控制温度为0~30℃,开始滴加重铬酸钾水溶液,即1.5g重铬酸钾用45mL水溶解,高锰酸钾水溶液加入完毕后保温0~30℃反应2h,使用液质检测反应进程;待反应完毕后,缓慢加入保险粉进行淬灭反应,控温不超过30℃,直至淀粉碘化钾试纸不变蓝为止;淬灭反应完毕后缓慢加入2L水、搅拌析晶2h、抽滤、滤饼用20mL水洗涤、抽干后烘至恒重,得到1.83g淡黄色固体,即化合物EP-ZE-IM1,收率

40.7%，纯度91%。

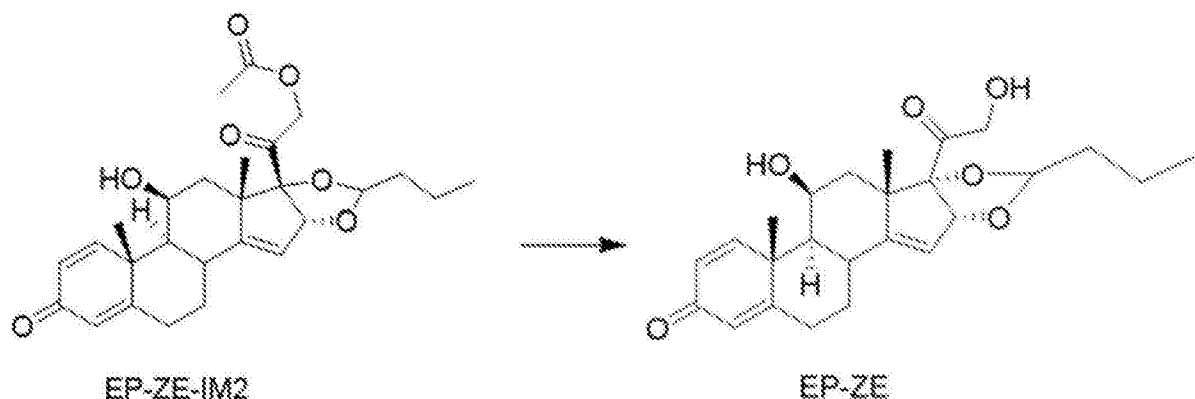
[0041] 第二步：合成化合物EP-ZE-IM2



[0043] 取1.83g所述化合物EP-ZE-IM1和0.4g正丁醛置于反应器中，加入5mL乙腈和15mL四氢呋喃进行溶解，通入氮气且置换三次，再加入0.19g对甲苯磺酸，室温下反应3h；反应完毕后，将反应液加入50mL水中进行淬灭反应，加入20mL二氯甲烷，进行萃取分液、收集有机相且水相继续以20mL二氯甲烷进行二次萃取，合并两次萃取所得有机相并进行浓缩蒸干，得到2.04g淡黄色泡沫状固体，即化合物EP-ZE-IM2，收率103%，纯度87%。

[0044] 第三步：合成杂质EP-ZE

[0045]



[0046] 将2.04g所述化合物EP-ZE-IM2用20mL四氯化碳和16mL异丙醇进行溶解，加入碳酸钾的甲醇溶液，即0.07g碳酸钾用4mL甲醇溶解，控温-10~10℃反应2h，加入乙酸调节反应液pH至中性；再向反应液中加入15mL纯化水、萃取、收集有机相且水相继续以20mL二氯甲烷进行二次萃取，合并两次萃取所得有机相并进行浓缩蒸干，对浓缩蒸干的有机相用硅胶柱纯化，得到0.66g白色固体，即杂质EP-ZE，收率28%，纯度96.662%。

[0047] 尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围。

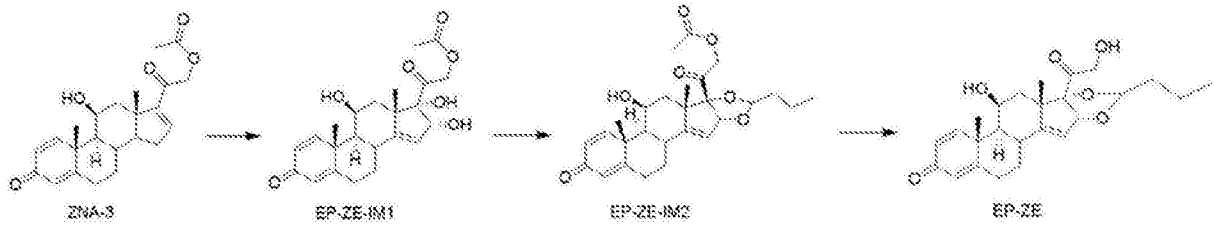


图1