



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103275168 A

(43) 申请公布日 2013.09.04

(21) 申请号 201310200780.X

(22) 申请日 2013.05.27

(71) 申请人 浙江仙琚制药股份有限公司
地址 317300 浙江省台州市仙居县仙药路 1
号

(72) 发明人 朱景松 吴梅香

(51) Int. Cl.
C07J 71/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种布地奈德的制备方法

(57) 摘要

本发明属于药物化学合成领域,具体涉及一种布地奈德的制备方法,包括:以化合物 16 α -羟基泼尼松龙为原料,在有机溶剂 I 和无机酸的混合液中,在温度 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C 下,用正丁醛与 16 α -羟基泼尼松龙进行缩合反应,得到布地奈德粗品,粗品再经精制提纯得到所述的布地奈德成品,其中:16 α -羟基泼尼松龙与正丁醛的投料比为 20g:4ml-12ml。本发明具有缩合反应条件温和,操作简单方便,产品收率高,化合物布地奈德粗品的 HPLC 纯度好,S 异构体比例较高,精制后的成品可同时符合欧洲及美国等药典的要求等优点。

1. 一种布地奈德的制备方法,其特征在于包括:以化合物 16 α -羟基泼尼松龙为原料,在有机溶剂 I 和无机酸的混合液中,在温度 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C 下,用正丁醛与 16 α -羟基泼尼松龙进行缩合反应,得到布地奈德粗品,粗品再经精制提纯得到所述的布地奈德成品,其中:16 α -羟基泼尼松龙与正丁醛的投料比为 20g :4ml-12ml。

2. 如权利要求 1 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂 I 为乙腈、二氧六环、硝基甲烷、四氢呋喃或硝基乙烷;无机酸为磷酸。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂 I :无机酸 :正丁醛的体积比 =1-10 :0.2-4.0 :0.2-0.5。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的缩合反应具体为:16 α -羟基泼尼松龙加入有机溶剂 I 中,搅拌均匀,加无机酸,调温至 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛,于 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 3 ~ 6 小时;反应完毕加入有机溶剂 II 溶解,分层,水层用有机溶剂 II 提取,合并有机层,有机层依次用碱性溶液、水洗涤至净,分层,得到的有机层再经脱水、过滤,滤液减压浓缩至干,得到布地奈德粗品。

5. 如权利要求 4 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂 II 为二氯甲烷、三氯甲烷或乙酸乙酯;所述的碱性溶液为碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钾溶液。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的精制提纯为:将布地奈德粗品加入有机溶剂 III 中,加热回流,再经冷却、过滤和烘干,得到布地奈德精品。

7. 如权利要求 6 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂 III 为甲醇、乙醇、异丙醚或乙二醇二甲醚。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的精制提纯为:将布地奈德粗品用有机溶剂 IV 加热溶解后再加水进行重结晶,再经冷却、过滤和烘干,得到布地奈德精品。

9. 如权利要求 8 所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂 IV 为甲醇、乙醇、乙二醇二甲醚、丙酮中的一种或他们的混合溶剂和水的混合物。

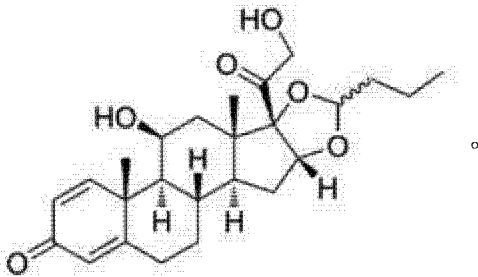
一种布地奈德的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学合成领域,具体涉及一种布地奈德的制备方法。

背景技术

[0002] 布地奈德,化学名称:16 α ,17 α -22R,S-丙基亚甲基二氧-孕甾-1,4-二烯-11 β ,21-二羟基-3,20-二酮,结构式为:



[0003] 布地奈德是一种具有高效局部抗炎作用的非卤代化糖皮质激素,主要用于哮喘或过敏性鼻炎治疗,临床实验证明,布地奈德的抗炎活性是氢化可的松的 1000 倍,却很少产生皮质激素类药物的全身性副作用,具有使用时剂量小、疗效高、副作用小的特点,更为突出的是可适用于儿童。布地奈德有 R 和 S 两种构型,欧洲药典要求 S 型为 40 ~ 51%,美国药典要求 S 型为 44 ~ 51%,国内公布了几种布地奈德的制备方法,如公开号为 CN101279997 的发明专利“布地奈德的一种新的制备方法”,公开号为 CN101863952A 的发明专利“布地奈德的制备方法”,公开号为 CN101717428A 的发明专利“一种布地奈德的制备方法”等等。但是,这些专利方法普遍存在操作繁琐,收率偏低,产品纯度不够理想的缺点。

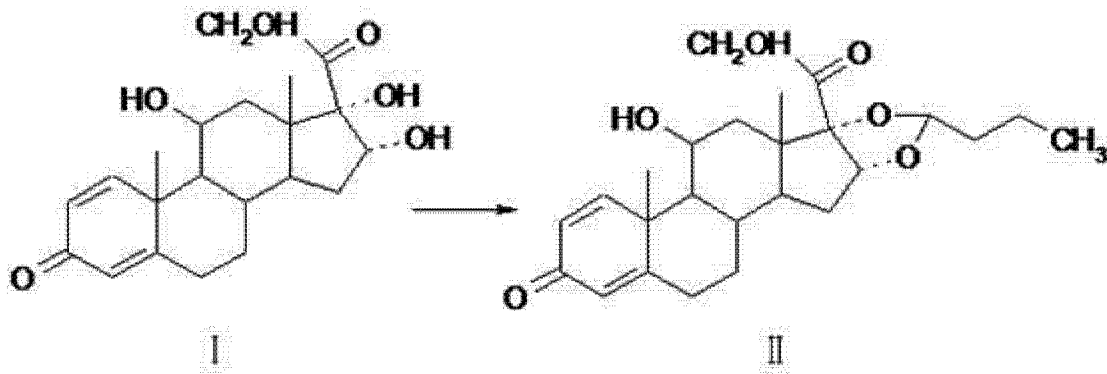
发明内容

[0004] 针对上述现有技术存在的缺点和不足,本发明旨在提供一种布地奈德的制备方法,使制备出的化合物布地奈德的 HPLC 纯度 $\geq 99.5\%$,S 异构体的比例为 44-51%,同时符合欧洲药典及美国药典等标准。

[0005] 具体说来,发明人提供如下的技术方案:

一种布地奈德的制备方法,包括:以化合物 16 α -羟基泼尼松龙为原料,在有机溶剂 I 和无机酸的混合液中,在温度 $-20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 下,用正丁醛与 16 α -羟基泼尼松龙进行缩合反应,得到布地奈德粗品(得到布地奈德粗品,HPLC 纯度为 98.0%-98.5%,S 异构体约为 49-54%),粗品再经精制提纯得到所述的布地奈德成品(成品异构体 S 比例为 44-51%,HPLC 纯度 $\geq 99.5\%$),其中:16 α -羟基泼尼松龙与正丁醛的投料比为 20g:4ml-12ml。

[0006] 化学反应式:



式 I 表示 16 α -羟基泼尼松龙,式 II 表示布地奈德。

[0007] 作为优选方案,本发明中所述的有机溶剂 I 为乙腈、二氧六环、硝基甲烷、四氢呋喃或硝基乙烷;无机酸为磷酸。

[0008] 作为优选方案,本发明中所述的有机溶剂 I :无机酸 :正丁醛的体积比 =1-10 : 0.2-4.0 :0.2-0.6。

[0009] 作为优选方案,本发明中所述的缩合反应具体为 :16 α -羟基泼尼松龙加入有机溶剂 I 中,搅拌均匀,加无机酸,调温至 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛,于 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 3 ~ 6 小时;反应完毕加入有机溶剂 II 溶解,分层,水层用有机溶剂 II 提取,合并有机层,有机层依次用碱性溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层再经脱水、过滤,滤液减压浓缩至干,得到布地奈德粗品。

[0010] 作为优选方案,本发明中所述的有机溶剂为 II 二氯甲烷、三氯甲烷或乙酸乙酯;所述的碱性溶液为碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钾溶液。

[0011] 作为优选方案,本发明中所述的精制提纯为 :将布地奈德粗品加入有机溶剂 III 中,加热回流,再经冷却、过滤和烘干,得到布地奈德精品。作为更优选方案,本发明中所述的有机溶剂 III 为甲醇、乙醇、异丙醚或乙二醇二甲醚。

[0012] 作为优选方案,本发明中所述的精制提纯为 :将布地奈德粗品用有机溶剂 IV 加热溶解后再加水进行重结晶,再经冷却、过滤和烘干,得到布地奈德精品。作为更优选方案,本发明中所述的有机溶剂 IV 为甲醇、乙醇、乙二醇二甲醚或丙酮中的一种或他们的混合溶剂。

[0013] 本发明的制备方法具体包括下述步骤 :

第一步,缩醛反应 :

化合物 16 α -羟基泼尼松龙加入有机溶剂 I 中,搅拌均匀,加无机酸,调温至 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛,于 -20 ~ 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 3 ~ 6 小时;反应完,加有机溶剂 II 溶解,分层,水层用有机溶剂 II 提取,合并有机层,有机层依次用碱性溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层脱水后过滤,滤液减压浓缩至干,得到布地奈德粗品;第二步,精制 :

将布地奈德粗品加入有机溶剂 III 中,加热回流(或将布地奈德粗品用有机溶剂 IV 加热溶解后再加水重结晶);冷却,过滤,烘干,得到化合物布地奈德精品;

所述有机溶剂 I 为乙腈、二氧六环、硝基甲烷、四氢呋喃或硝基乙烷;

所述无机酸为磷酸;

所述的有机溶剂 I :无机酸 :正丁醛的体积比 =1-10 :0.2-4.0 :0.2-0.6,

所述有机溶剂 II 为二氯甲烷、三氯甲烷或乙酸乙酯;

所述有机溶剂 III 为甲醇、乙醇、异丙醚或乙二醇二甲醚;

所述有机溶剂IV为甲醇、乙醇、乙二醇二甲醚、丙酮中的一种或他们的混合溶剂；

所述的碱性溶液为碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钾溶液。

[0014] 与现有技术相比,本发明还具有以下优点：

本发明的缩合反应条件温和,操作简单方便,产品收率高,化合物布地奈德粗品的 HPLC 纯度好, S 异构体比例较高,精制后的成品可同时符合欧洲及美国等药典的要求;本发明所使用的试剂方便易得,不使用一类溶剂,产品的收率和质量均较好。

具体实施方式

[0015] 下面结合实施例,更具体地说明本发明的内容。

[0016] 在本发明中,若非特指,所有的份、百分比均为重量单位,所有的设备和原料等均可从市场购得或是本行业常用的。下述实施例中的方法,如无特别说明,均为本领域的常规方法。

[0017] 实施例 1

一种布地奈德的制备方法,包括：

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、四氢呋喃 100ml,搅拌均匀,加磷酸 4ml,溶解,调温至 -20 ~ -15 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 12ml,于 -20 ~ -15 $^{\circ}$ C 搅拌反应 6 小时;反应完毕加乙酸乙酯 400ml 溶解,分层,水层用 100ml 乙酸乙酯提取,合并有机层,有机层依次用碳酸钠溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 22.4g,收率为 112% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.2%,S 异构体为 53.5%。

[0018] 粗品加甲醇 100ml 加热溶解,滴加水 100ml,冷却至 15 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 18.2g,收率为 91% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.5%,S 异构体为 50.7%。

[0019] 实施例 2

一种布地奈德的制备方法,包括：

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、硝基甲烷 20ml,搅拌均匀,加磷酸 80ml,溶解,调温至 0 ~ 10 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 8ml,于 0 ~ 10 $^{\circ}$ C 搅拌反应 4 小时;反应完,加乙酸乙酯 400ml 溶解,分层,水层用 100ml 乙酸乙酯提取,合并有机层,有机层依次用碳酸氢钠溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 22.0g,收率为 110% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.3%,S 异构体为 52.3%。

[0020] 粗品加乙醇 100ml 加热溶解,滴加水 100ml,冷却至 15 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 19.6g,收率为 98% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.6%,S 异构体为 50.5%。

实施例 3

一种布地奈德的制备方法,包括：

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、硝基乙烷 100ml,搅拌均匀,加磷酸 20ml,溶解,调温至 -10 ~ 0 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 10ml,于 -10 ~ 0 $^{\circ}$ C 搅拌反应 5 小时;反应完,加二氯甲烷 200ml 溶解,分层,水层用 40ml 二氯甲烷提取,合并有机层,有机层依次用碳酸钾

溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 22.3g,收率为 111.5% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.0%,S 异构体为 52.7%。

[0021] 粗品加异丙醚 50 加热回流 3 小时,冷却至 25 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 19.8g,收率为 99% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.5%,S 异构体为 49.5%。

[0022] 实施例 4

一种布地奈德的制备方法,包括:

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、二氧六环 40ml,搅拌均匀,加磷酸 60ml,溶解,调温至 15 ~ 20 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 4ml,于 15 ~ 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 3 小时;反应完,加三氯甲烷 200ml 溶解,分层,水层用 40ml 三氯甲烷提取,合并有机层,有机层依次用碳酸氢钾溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 21.2g,收率为 106% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.8%,S 异构体为 53.6%。

[0023] 粗品加乙二醇二甲醚 50 加热回流 3 小时,冷却至 25 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 18.4g,收率为 92% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.6%,S 异构体为 49.9%。

[0024] 实施例 5

一种布地奈德的制备方法,包括:

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、乙腈 200ml,搅拌均匀,加磷酸 50ml,溶解,调温至 10 ~ 15 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 10ml,于 10 ~ 15 $^{\circ}$ C 搅拌反应 6 小时;反应完,加二氯甲烷 200ml 溶解,分层,水层用 40ml 二氯甲烷提取,合并有机层,有机层依次用碳酸氢钾溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 21.8g,收率为 109% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.1%,S 异构体为 53.5%。

[0025] 粗品加等比例乙醇与乙腈混合溶剂 140ml,加热溶解,滴加水 160ml 冷却至 10 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 19.6g,收率为 98% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.5%,S 异构体为 48.9%。

[0026] 实施例 6

一种布地奈德的制备方法,包括:

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、硝基甲烷 50ml,搅拌均匀,加磷酸 80ml,溶解,调温至 0 ~ 5 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 8ml,于 0 ~ 5 $^{\circ}$ C 搅拌反应 4 小时;反应完,加乙酸乙酯 400ml 溶解,分层,水层用 100ml 乙酸乙酯提取,合并有机层,有机层依次用碳酸氢钠溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 22.2g,收率为 111% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.6%,S 异构体为 51.8%。

[0027] 粗品加乙醇 40ml 加热回流 1 小时,冷却至 5 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 19.0g,收率为 95% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.6%,S 异构体为 47.0%。

[0028] 实施例 7

一种布地奈德的制备方法,包括:

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、硝基甲烷 100ml,搅拌均匀,加磷酸 80ml,溶解,调温至 -5 ~ 0 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 8ml,于 0 ~ 5 $^{\circ}$ C 搅拌反应 5 小时;反应完,加二氯甲烷 200ml 溶解,分层,水层用 40ml 二氯甲烷提取,合并有机层,有机层依次用碳酸氢钠溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 22.0g,收率为 111% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.3%,S 异构体为 52.7%。

[0029] 粗品加甲醇 50ml 加热回流 1.5 小时,冷却至 0 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 19.4g,收率为 97%(以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.5%,S 异构体为 46.4%。

[0030] 实施例 8

一种布地奈德的制备方法,包括:

在反应瓶中,投入化合物 16 α -羟基泼尼松龙 20g、硝基甲烷 50ml,搅拌均匀,加磷酸 80ml,溶解,调温至 0 ~ 5 $^{\circ}$ C,滴加正丁醛 8ml,于 0 ~ 10 $^{\circ}$ C 搅拌反应 4 小时;反应完,加二氯甲烷 200ml 溶解,分层,水层用 40ml 二氯甲烷提取,合并有机层,有机层依次用碳酸氢钾溶液、水洗涤至中性,分层,得到的有机层用无水硫酸钠脱水,过滤,滤液减压浓缩至干,得布地奈德粗品 22.4g,收率为 112% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 98.8%,S 异构体为 51.5%。

[0031] 粗品加等比例乙醇与丙酮混合溶剂 160ml,加热溶解,滴加水 160ml 冷却至 10 $^{\circ}$ C,过滤,烘干得到化合物布地奈德精品 20.0g,收率为 100% (以 16 α -羟基泼尼松龙计),HPLC 纯度为 99.8%,S 异构体为 50.5%。

[0032] 最后,应当指出,以上实施例仅是本发明较有代表性的例子。显然,本发明的技术方案不限于上述实施例,还可以有许多变形。凡是本本发明公开的内容直接导出或联想到的所有变形,均应认为是本发明的保护范围。