



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110078784 A

(43)申请公布日 2019.08.02

(21)申请号 201910480594.3

(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 李昊
蔡保理

(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)

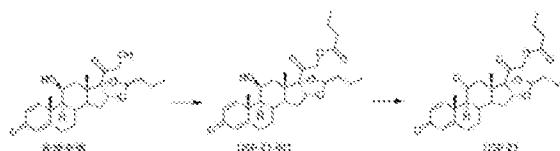
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

一种布地奈德杂质USP-Z1的合成方法

(57)摘要

本发明提供了一种布地奈德杂质USP-Z1的合成方法:首先以布地奈德为原料,在加入有机溶剂和缚酸剂的条件下,与丁酰氯或丁酸酐反应生成化合物USP-Z1-IM1;再将化合物USP-Z1-IM1溶解于有机溶剂中,并加入氧化剂,从而氧化生成杂质USP-Z1。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USP-Z1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. 一种布地奈德原料药杂质USP-Z1的合成方法,其特征在于,合成所述杂质USP-Z1包括如下步骤:

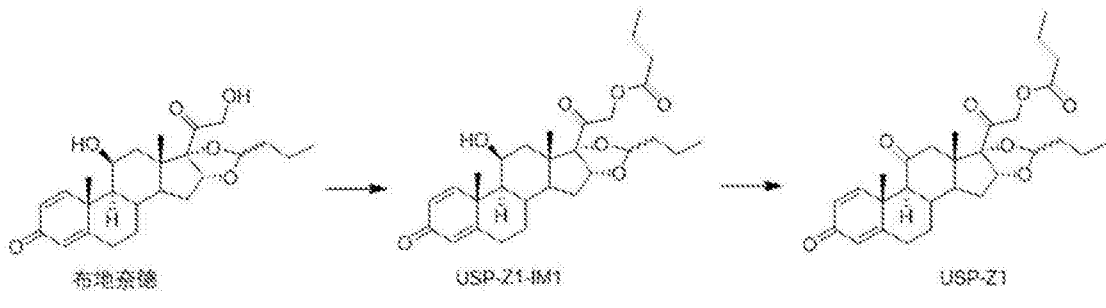
(1) 合成化合物USP-Z1-IM1

取布地奈德置于反应器中,加入有机溶剂A进行溶解,降温至0~10℃,加入缚酸剂以及丁酰氯或丁酸酐,控制温度不高于20℃,保持温度使布地奈德与丁酰氯或丁酸酐进行反应,将得到的反应液置于水中进行淬灭反应,加入二氯甲烷对反应液进行萃取、收集有机相并对水相进行二次萃取,对两次萃取所得有机相进行洗涤、减压蒸干得到固体,将所得固体溶解于二氯甲烷并加入石油醚至浑浊状时停止,室温下析晶、抽滤、烘干,得到化合物USP-Z1-IM1;

(2) 合成杂质USP-Z1

将所述化合物USP-Z1-IM1置于反应器中,加入有机溶剂B进行溶解,控制反应体系的温度为0~20℃,加入氧化剂进行反应,反应完毕后将得到的反应液置于饱和碳酸氢钠水溶液中,加入二氯甲烷进行萃取并收集有机相,对所得有机相进行减压蒸干、常压硅胶柱分离、洗脱,得到杂质USP-Z1;

合成路线为:



2. 根据权利要求1所述杂质USP-Z1的合成方法,其特征在于,所述布地奈德、缚酸剂、丁酰氯或丁酸酐的质量比为1~5:0.5~4:1。

3. 根据权利要求1所述杂质USP-Z1的合成方法,其特征在于,所述有机溶剂A为1,4-二氧六环。

4. 根据权利要求1所述杂质USP-Z1的合成方法,其特征在于,所述有机溶剂B为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或四氢呋喃中的一种或多种。

5. 根据权利要求1所述杂质USP-Z1的合成方法,其特征在于,所述化合物USP-Z1-IM1与氧化剂的质量比为1:0.5~5。

6. 根据权利要求1或5所述杂质USP-Z1的合成方法,其特征在于,所述氧化剂为戴斯-马丁氧化剂。

7. 根据权利要求1所述杂质USP-Z1的合成方法,其特征在于,所述洗脱得到杂质USP-Z1中,采用石油醚与乙酸乙酯作为洗脱剂进行梯度洗脱。

一种布地奈德杂质USP-Z1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USP-Z1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USP-Z1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USP-Z1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USP-Z1的合成方法。

[0005] 一种布地奈德原料药杂质USP-Z1的合成方法,包括如下步骤:

[0006] (1) 合成化合物USP-Z1-IM1

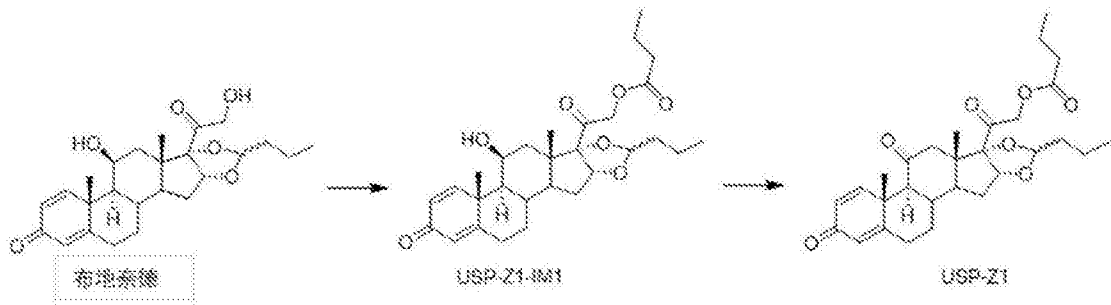
[0007] 取布地奈德置于反应器中,加入有机溶剂A进行溶解,降温至0~10℃,加入缚酸剂以及丁酰氯或丁酸酐,控制温度不高于20℃,保持温度使布地奈德与丁酰氯或丁酸酐进行反应,将得到的反应液置于水中进行淬灭反应,加入二氯甲烷对反应液进行萃取、收集有机相并对水相进行二次萃取,对两次萃取所得有机相进行洗涤、减压蒸干得到固体,将所得固体溶解于二氯甲烷并加入石油醚至浑浊状时停止,室温下析晶、抽滤、烘干,得到化合物USP-Z1-IM1;

[0008] (2) 合成杂质USP-Z1

[0009] 将所述化合物USP-Z1-IM1置于反应器中,加入有机溶剂B进行溶解,控制反应体系的温度为0~20℃,加入氧化剂进行反应,反应完毕后将得到的反应液置于饱和碳酸氢钠水溶液中,加入二氯甲烷进行萃取并收集有机相,对所得有机相进行减压蒸干、常压硅胶柱分离、洗脱,得到杂质USP-Z1;

[0010] 合成路线为:

[0011]



[0012] 进一步地,所述布地奈德、缚酸剂、丁酰氯或丁酸酐的质量比为1~5:0.5~4:1。

[0013] 进一步地,所述有机溶剂A为1,4-二氧六环。

[0014] 进一步地,所述有机溶剂B为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或四氢呋喃中的一种或多种。

[0015] 进一步地,所述化合物USP-Z1-IM1与氧化剂的质量比为1:0.5~5。

[0016] 进一步地,所述氧化剂为戴斯-马丁氧化剂。

[0017] 进一步地,所述洗脱得到杂质USP-Z1中,采用石油醚与乙酸乙酯作为洗脱剂进行梯度洗脱。

[0018] 本发明首先以布地奈德为原料,在有机溶剂和缚酸剂条件下,与丁酰氯或丁酸酐反应生成化合物USP-Z1-IM1;再将化合物USP-Z1-IM1溶解于有机溶剂中,并加入氧化剂,从而氧化生成杂质USP-Z1,即布地奈德美国药典杂质。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USP-Z1,且所述合成方法中使用的有机溶剂、氧化剂、萃取剂、缚酸剂等物质均在于市面上购买得到,操作简单。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USP-Z1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

[0019] 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。

[0020] 图1示出了根据本发明实施例的布地奈德杂质USP-Z1的合成工艺路线图。

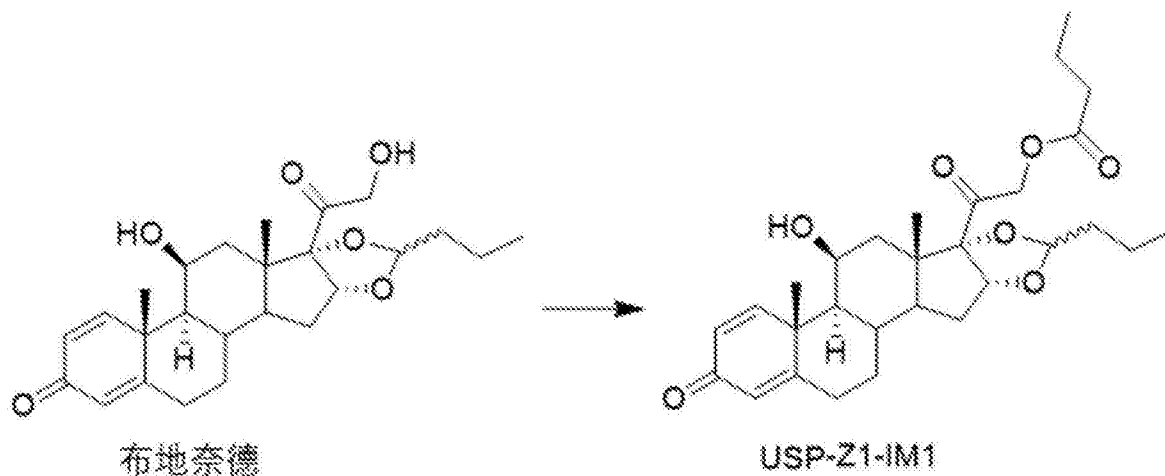
具体实施方式

[0021] 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。

[0022] 实施例1

[0023] 第一步:合成化合物USP-Z1-IM1

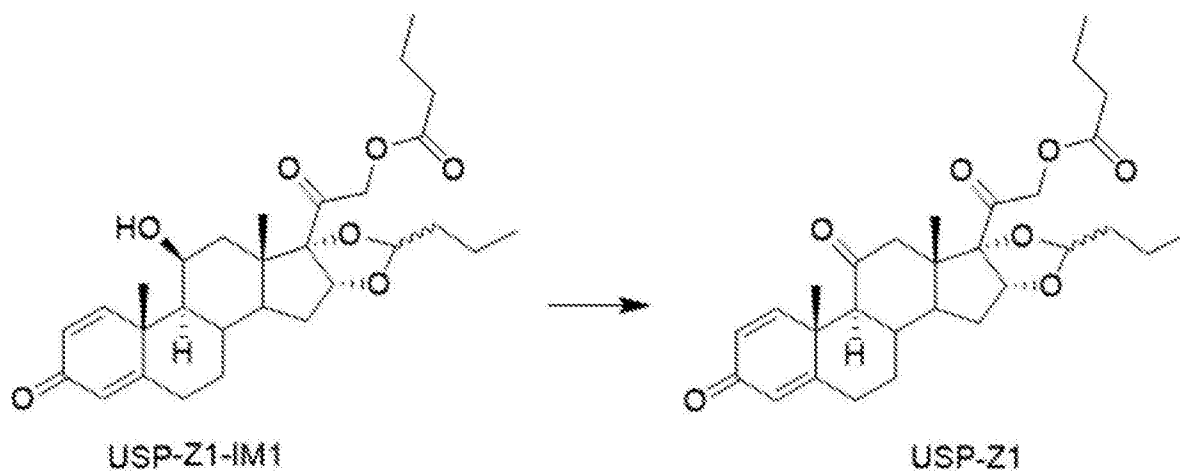
[0024]



[0025] 取8.6g布地奈德置于250mL三口瓶中,加入80mL 1,4-二氧六环进行溶解,降温至0~10℃,加入6.06g三乙胺作为缚酸剂以及5.32g丁酰氯,控制温度不高于20℃,保温反应1~2h;反应完毕后,将得到的反应液置于100mL水中进行淬灭反应,加入100mL二氯甲烷进行萃取,收集有机相并将水相继续以100mL二氯甲烷二次萃取,合并两次所得有机相,依次采用50mL饱和氯化钠溶液和50mL水对有机相进洗涤、减压蒸干有机溶剂,得到泡沫固体;加入50mL二氯甲烷对所得泡沫固体进行溶解,室温下加入石油醚至浑浊状时停止,室温下析晶2h、抽滤、烘干,得到5.4g白色固体,即化合物USP-Z1-IM1,收率54%,纯度90%。

[0026] 第二步:合成杂质USP-Z1

[0027]

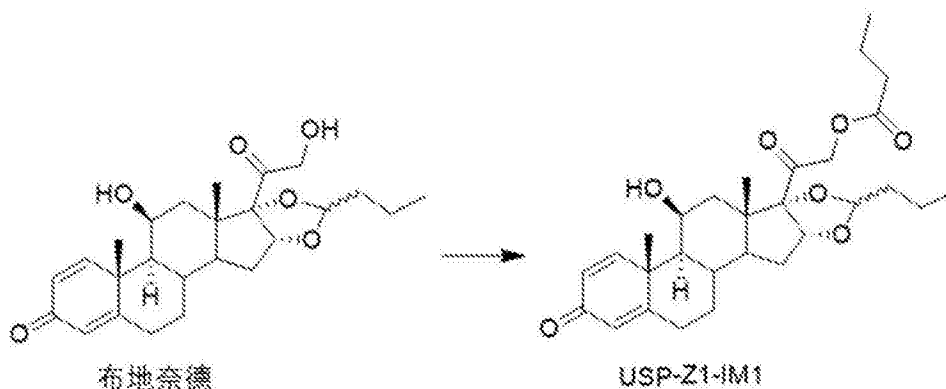


[0028] 取5.4g所述化合物USP-Z1-IM1置于反应器中,加入50mL二氯甲烷进行溶解,控制反应体系的温度为0~20℃,分批次加入5.49g戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin试剂),加样完成后反应1~2h;反应完毕后,将得到的反应液置于50mL饱和碳酸氢钠水溶液中,加入100mL二氯甲烷进行萃取、收集下层有机相;对所得有机相进行减压蒸干、常压硅胶柱分离,再采用石油醚与乙酸乙酯为洗脱剂进行梯度洗脱,得到1.78g白色固体,即杂质USP-Z1,收率36%,纯度99.808%。

[0029] 实施例2

[0030] 第一步:合成化合物USP-Z1-IM1

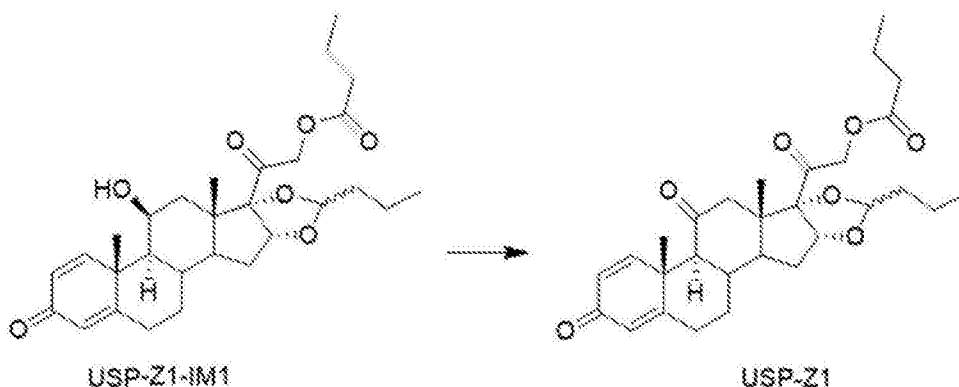
[0031]



[0032] 取3.9g布地奈德置于100mL三口瓶中,加入40mL 1,4-二氧六环进行溶解,降温至0~10℃,加入2.94g三乙胺作为缚酸剂以及2.47g丁酸酐,控制温度不高于20℃,保温反应1~2h;反应完毕后,将得到的反应液置于50mL水中进行淬灭反应,加入50mL二氯甲烷进行萃取,收集有机相并将水相继续以50mL二氯甲烷二次萃取,合并两次所得有机相,依次采用24mL饱和氯化钠溶液和24mL水对有机相进洗涤、减压蒸干有机溶剂,得到泡沫固体;加入25mL二氯甲烷对所得泡沫固体进行溶解,室温下加入石油醚至浑浊状时停止,室温下析晶2h、抽滤、烘干,得到2.62g白色固体,即化合物USP-Z1-IM1,收率51%,纯度92%。

[0033] 第二步:合成杂质USP-Z1

[0034]



[0035] 取2.62g所述化合物USP-Z1-IM1置于反应器中,加入25mL四氯化碳进行溶解,控制反应体系的温度为0~20℃,分批次加入2.63g戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin试剂),加样完成后反应1~2h;反应完毕后,将得到的反应液置于25mL饱和碳酸氢钠水溶液中,加入50mL二氯甲烷进行萃取、收集下层有机相;对所得有机相进行减压蒸干、常压硅胶柱分离记忆采用石油醚与乙酸乙酯为洗脱剂进行梯度洗脱,得到0.94g白色固体,即杂质USP-Z1,收率39%,纯度98.6%。

[0036] 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脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围。

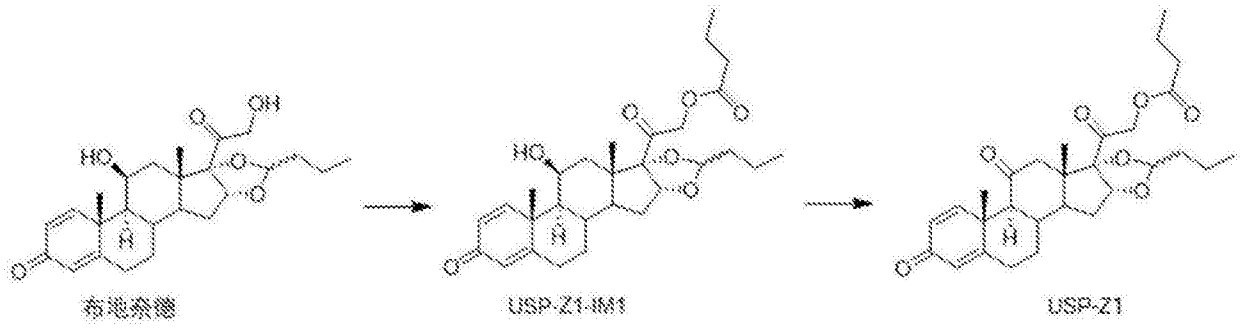


图1