



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110105420 A

(43)申请公布日 2019.08.09

(21)申请号 201910480593.9

(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)

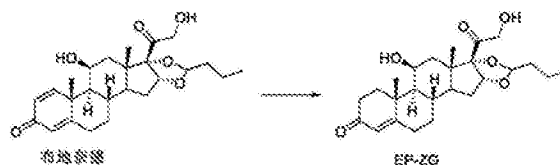
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

一种布地奈德杂质EP-ZG的合成方法

(57)摘要

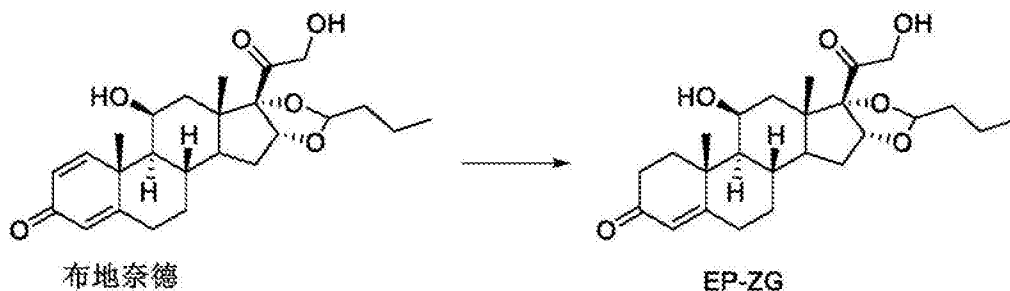
本发明提供了一种布地奈德杂质EP-ZG的合成方法:以布地奈德为原料,将布地奈德溶解于有机溶剂中,再加入金属催化剂,使布地奈德与氢气发生还原反应,生成杂质EP-ZG。所述合成方法工艺路线简单、操作方便、选择性好、收率较高;合成的布地奈德杂质EP-ZG可作为布地奈德的检测及研究用对照品,应用于布地奈德及其相关制剂的质量控制,控制布地奈德原料药或者其制剂的纯度。



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

向布地奈德溶液中加入金属催化剂,通入氢气,室温下反应直至检测布地奈德无残留,过滤反应产物,滤液浓缩得到油状物,对所述油状物进行拌样柱层析分离得到固体,将所述固体与乙腈进行打浆、抽滤,得到杂质EP-ZG;

合成路线为:



2. 根据权利要求1所述杂质EP-ZG的合成方法,其特征在于,所述布地奈德与金属催化剂的质量比为1:0.05~1。

3. 根据权利要求1所述杂质EP-ZG的合成方法,其特征在于,所述布地奈德溶液中,布地奈德与溶剂的质量体积比为1g:100~500mL。

4. 根据权利要求1或3所述杂质EP-ZG的合成方法,其特征在于,在所述布地奈德溶液中,溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃或二氧六环中的一种或多种。

5. 根据权利要求1或2所述杂质EP-ZG的合成方法,其特征在于,所述金属催化剂为三苯基膦氯化铑。

一种布地奈德杂质EP-ZG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-ZG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-ZG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-ZG的合成方法。

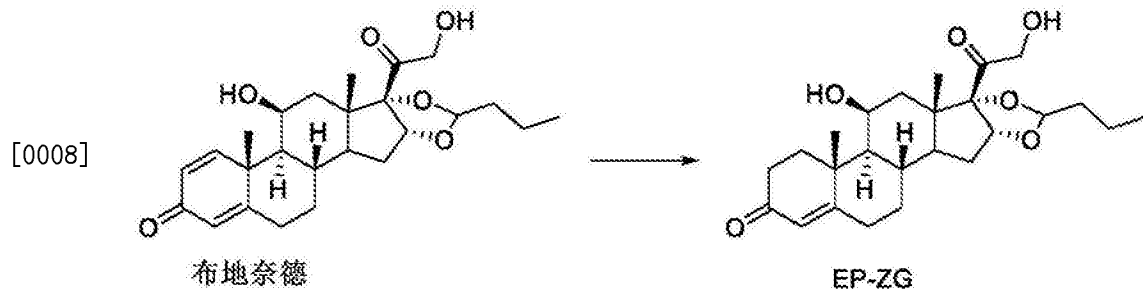
发明内容

[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-ZG的合成方法。

[0005] 一种布地奈德杂质EP-ZG的合成方法,包括如下步骤:

[0006] 向布地奈德溶液中加入金属催化剂,通入氢气,室温下反应直至检测布地奈德无残留,过滤反应产物,滤液浓缩得到油状物,对所述油状物进行拌样柱层析分离得到固体,将所述固体与乙腈进行打浆、抽滤,得到杂质EP-ZG;

[0007] 合成路线为:



[0009] 进一步地,所述布地奈德与金属催化剂的质量比为1:0.05~1。

[0010] 进一步地,所述布地奈德溶液中,布地奈德与溶剂的质量体积比为1g:100~500mL。

[0011] 进一步地,在所述布地奈德溶液中,溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃或二氧六环中的一种或多种。

[0012] 进一步地,所述金属催化剂为三苯基膦氯化铑。

[0013] 本发明以布地奈德为原料,将布地奈德溶解于有机溶剂中,再加入金属催化剂,使布地奈德与氢气发生还原反应,生成杂质EP-ZG,即布地奈德欧洲药典中的杂质G。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-ZG,且所述合成方法中使用的有机溶剂、金属催化剂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-ZG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

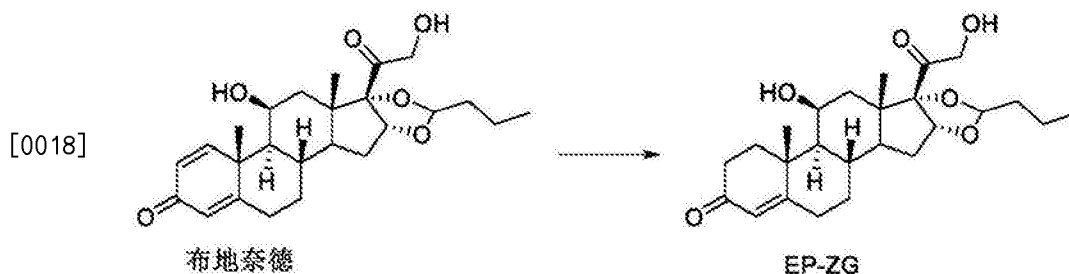
[0014] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作一简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0015] 图1示出了根据本发明实施例的布地奈德杂质EP-ZG的合成工艺路线图。

具体实施方式

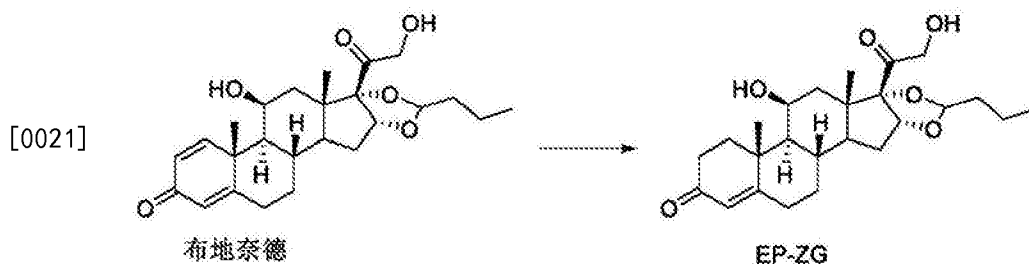
[0016] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地说明,显然,所描述的实施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0017] 实施例1:



[0019] 取1000mL三口瓶,加入3.01g布地奈德和900mL乙醇,搅拌溶清;再加入1.10g三苯基膦氯化铑,体系由无色澄清变为红棕色,向溶液通入氢气并置换三次,室温下进行反应,反应直至液相检测显示原料布地奈德无残留;然后直接过滤体系,滤液浓缩干燥得到黑色油状物,对黑色油状物进行拌样柱层析分离得2.7g灰棕色泡沫状固体;将得到的灰棕色泡沫状固体以20ml乙腈打浆1h,抽滤,得到1.14g类白色固体,该类白色固体即杂质EP-ZG,收率37.70%,纯度95%。

[0020] 实施例2:



[0022] 取500mL三口瓶,加入1.2g布地奈德和240mL异丙醇,搅拌溶清;再加入0.24g三苯基膦氯化铯,体系由无色澄清变为红棕色,向溶液通入氢气并置换三次,室温下进行反应,反应直至液相检测显示原料布地奈德无残留;然后直接过滤体系,滤液浓缩干燥得到黑色油状物,对黑色油状物进行拌样柱层析分离得1.02g灰棕色泡沫状固体;将得到的灰棕色泡沫状固体以10ml乙腈打浆1h,抽滤,得到0.47g杂质EP-ZG,收率39.10%,纯度93.7%。

[0023] 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。

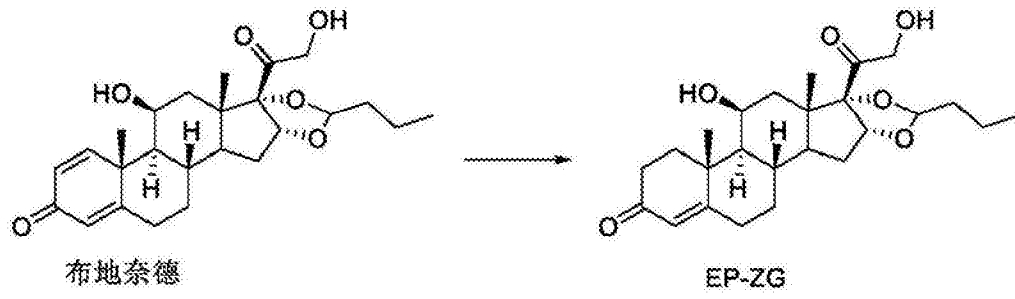


图1