



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103665093 A

(43) 申请公布日 2014.03.26

(21) 申请号 201310700019.2

(22) 申请日 2013.12.18

(71) 申请人 成都医路康医学技术服务有限公司
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 B6 楼 9 号

(72) 发明人 骆均勇 陶长戈

(74) 专利代理机构 四川力久律师事务所 51221
代理人 曹晋玲 刘雪莲

(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

一种右布地奈德制备方法

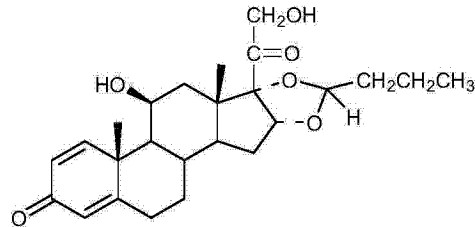
(57) 摘要

本发明涉及一种肾上腺皮质激素类药物的制备方法,具体公开了一种右布地奈德制备方法,以 $11\beta, 21\text{-二羟基}-16\alpha, 17\text{-}[(1\text{-甲基亚乙基})\text{-二氧}]$ 孕甾 $-1, 4\text{-二烯}-3, 20\text{-二酮}$ 为起始原料,经过交换、拆分得到布地奈德单一异构体。本发明右布地奈德制备方法工艺简单、收率高,适合工业化生产。

1. 一种合成布地奈德单一异构体的方法,以 11β , 21 -二羟基- 16α , 17 -[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾- $1,4$ -二烯- $3,20$ -二酮为起始原料,经过交换、拆分得到布地奈德单一异构体。

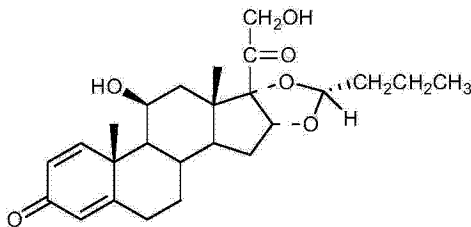
2. 如权利要求 1 所述合成布地奈德单一异构体的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 11β , 21 -二羟基- 16α , 17 -[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾- $1,4$ -二烯- $3,20$ -二酮与丙酮反应,得到布地奈德,式 I:

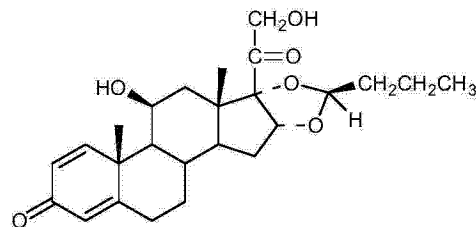


(I)

(2) 布地奈德通过拆分,得到右布地奈德(式 I a)及左布地奈德(式 I b):



(I a)



(I b)

3. 如权利要求 2 所述合成布地奈德单一异构体的方法,其特征在于,步骤(1)是: 11β , 21 -二羟基- 16α , 17 -[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾- $1,4$ -二烯- $3,20$ -二酮溶于乙醇水溶液中,控制温度为 $20 \sim 30^\circ\text{C}$,加入丙酮,保温反应 $3 \sim 6$ 小时;真空浓缩断流,离心,收集固相产物,即布地奈德。

4. 如权利要求 2 所述合成布地奈德单一异构体的方法,其特征在于,步骤(2)是:用低分子醇溶解后加入拆分剂,升温反应 $1 \sim 3$ 小时,降温至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$,离心,得到右布地奈德盐;将右布地奈德盐用乙醇水溶液溶解,降温到 $-5 \sim 0^\circ\text{C}$,加入碳酸氢钠溶液调节 pH 至 $7.2 \sim 8$,真空浓缩至断流,离心,水洗,得到右布地奈德纯品。

5. 如权利要求 4 所述合成布地奈德单一异构体的方法,其特征在于,所述低分子醇为甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇。

6. 如权利要求 4 所述合成布地奈德单一异构体的方法,其特征在于,步骤(2)拆分所用拆分剂为酸性拆分试剂为 (+)-酒石酸或 (+)-樟脑磺酸。

一种右布地奈德制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种肾上腺皮质激素类药物的制备方法,具体涉及一种右布地奈德制备方法。

背景技术

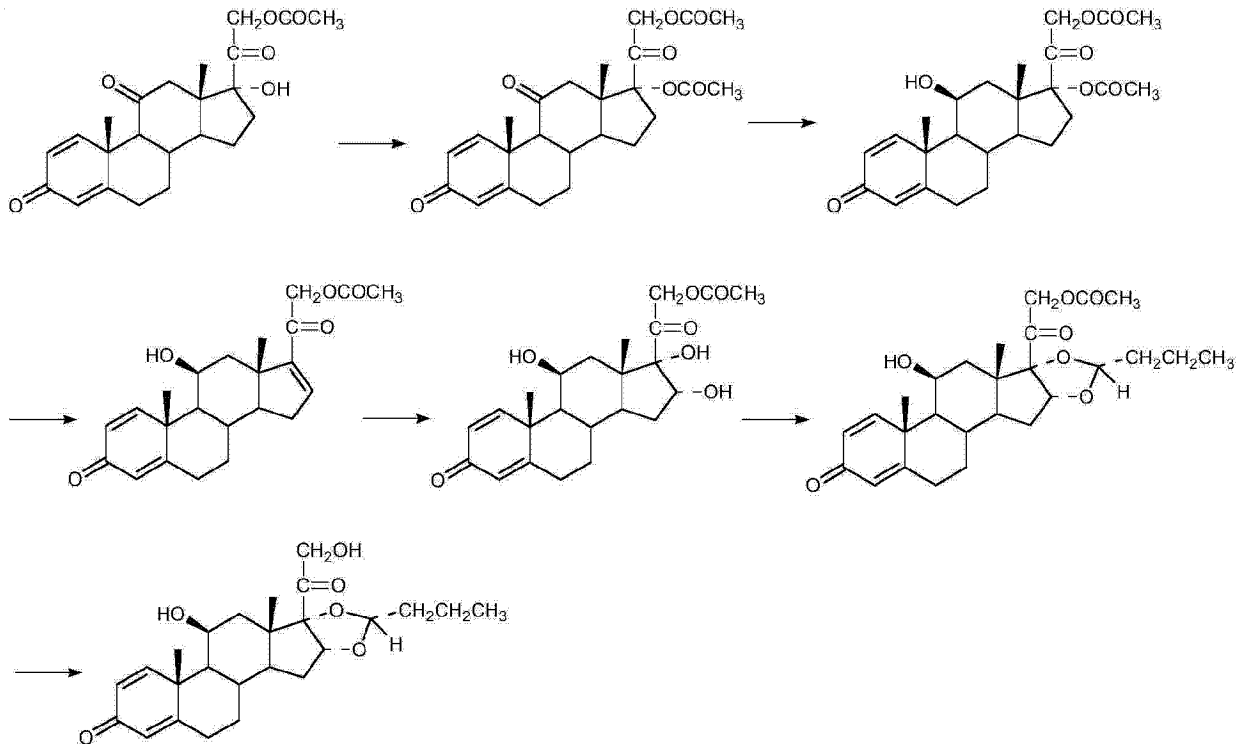
[0002] 布地奈德是瑞典 AB Bofors 研究开发的一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素。布地奈德是由 C-22 位的两种同位异构体 22R 和 22S 以大约 1:1 的比例组成的消旋体,临床上局部用于治疗由炎症和过敏引起的皮肤或呼吸道症状(如皮肤病、哮喘和鼻炎)等。

[0003] 右布地奈德(R 异构体)属于肾上腺皮质激素类药物,是通过化学合成的方法制得的布地奈德 C-22 位的单一异构体,其局部抗炎活性(大鼠耳廓肿胀法)为布地奈德的 1.4 ~ 1.7 倍,为左布地奈德(S 异构体)的 1.6 ~ 2 倍,为地塞米松的 13 倍;局部糖皮质激素效应(人体血管收缩试验)为布地奈德的 1.5 倍,为左布地奈德的 1.8 倍;其皮下给药的全身糖皮质激素效应(胸腺退化试验)为布地奈德的 2.0 倍,为左布地奈德的 6.7 倍,为地塞米松的 1.7 倍,为可的松的 80 倍。右布地奈德的这种较强的糖皮质激素效应归结于它与糖皮质激素受体具有较高的亲和力,其受体亲和力约为布地奈德的 1.4 倍,地塞米松的 11.2 倍,可的松的 280 倍。现上市的布地奈德是由 C-22 位的两种同位异构体 22R 和 22S 以大约 1:1 的比例组成的消旋体,

[0004] 目前右布地奈德的合成方法主要有以下两种:

[0005] 方法一:专利 WO 87/05028 是泼尼松醋酸酯为起始原料,经过六步反应得到右布地奈德其路线如下:

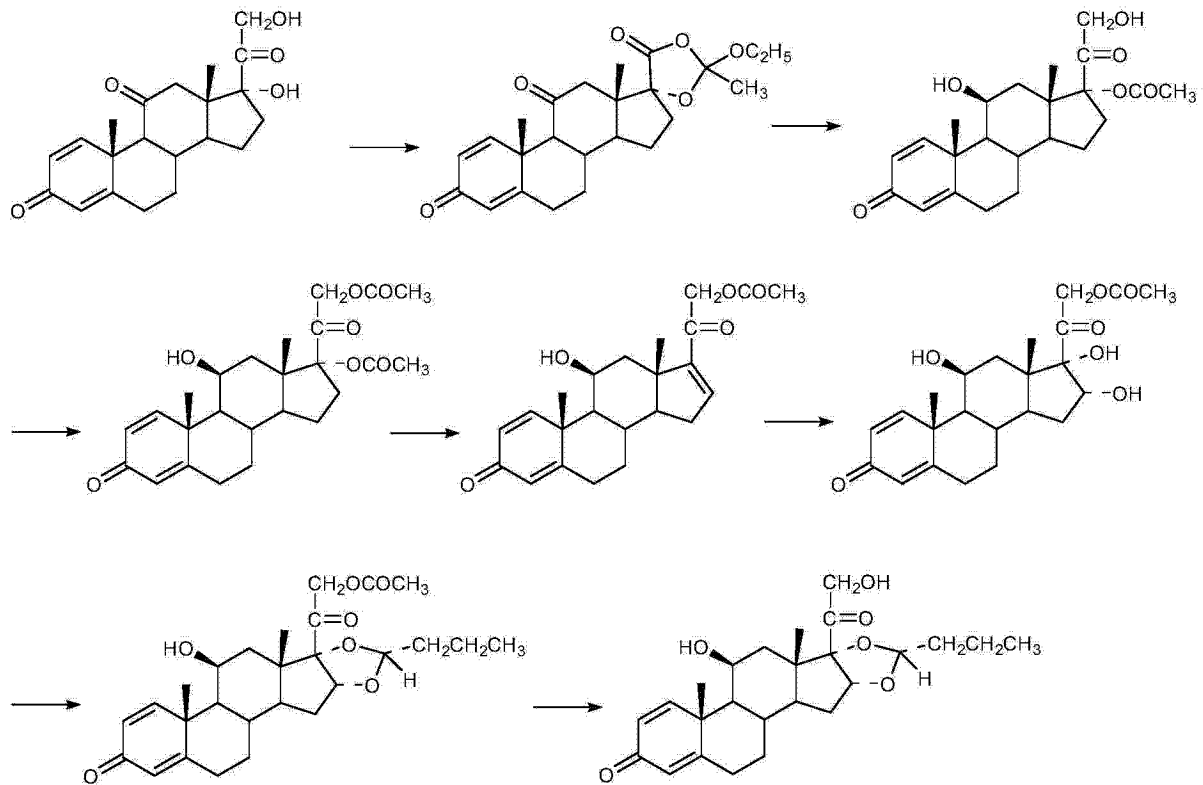
[0006]



[0007] 该方法采用以泼尼松醋酸酯作为起始原料,经三氟醋酐酯化、硼氢化钠氢化、热消除、四氧化钨氧化,以75%氢氟酸缩合及水解得R-布地奈德,其总收率仅为5%左右;且反应过程中采用昂贵的三氟醋酐从而使生产成本增高,四氧化钨对操作人员的毒害较大;在用硼氢化钠氢化过程中,可能会产生11- α 或 β 羟基,对合成的目标产物不利。

[0008] 方法二:专利W0 92/11280是以泼尼松龙为起始原料,经过环合、开环、酯化、消除、氧化、环合、水解得到右布地奈德。其合成路线如下:

[0009]



[0010] 该方法采用以泼尼松龙作为起始原料,避免了方法一所采用的昂贵的三氟醋酐、毒性较大的四氢化铊;反应条件温和,反应的总收率可达 20%。

发明内容

[0011] 本发明的目的在于克服现有技术中所存在中间试剂价格昂贵、毒性大的不足,提供一种反应条件温和,收率好,适合工业化大生产的右布地奈德合成方法。

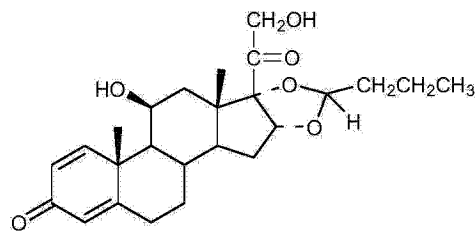
[0012] 为了实现上述发明目的,本发明提供了以下技术方案:

[0013] 一种合成高纯度布地奈德单一异构体的方法,以 11 β , 21-二羟基-16 α , 17-[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮(地奈德)为起始原料,经过交换、拆分得到布地奈德单一异构体。

[0014] 具体的来说,本发明的制备右布地奈德的方法,包括以下步骤:

[0015] (1) 11 β , 21-二羟基-16 α , 17-[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮与丙酮反应,得到布地奈德,式 I:

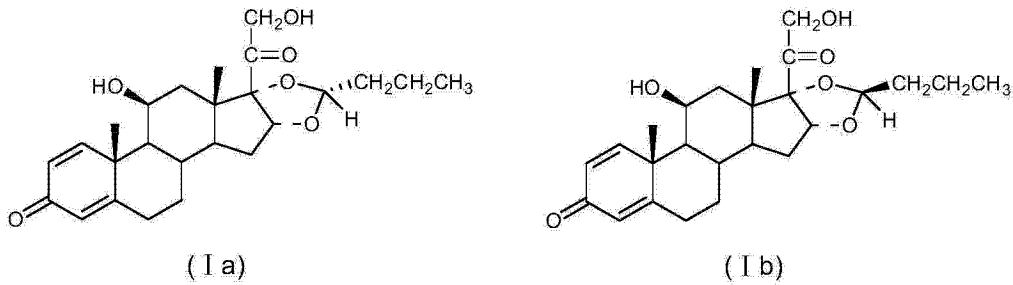
[0016]



(I)

[0017] (2) 布地奈德通过拆分,得到右布地奈德(式 I a)及左布地奈德(式 I b):

[0018]



[0019] 进一步,步骤(1)一个具体实施方案是:11 β , 21-二羟基-16 α , 17-[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮溶于乙醇水溶液中,控制温度为20~30 $^{\circ}\text{C}$,加入丙酮,保温反应3~6小时。真空浓缩断流,离心,收集固相产物,即布地奈德。

[0020] 进一步,步骤(2)的一个具体实施方案是:用低分子醇溶解后加入拆分剂,升温反应1~3小时,降温至0~5 $^{\circ}\text{C}$,离心,得到右布地奈德盐。将右布地奈德盐用乙醇水溶液溶解,降温到-5~0 $^{\circ}\text{C}$,加入碳酸氢钠溶液调节pH至7.2~8,真空浓缩至断流,离心,水洗,得到右布地奈德纯品。

[0021] 优选的,所述低分子醇为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等。

[0022] 进一步,步骤(2)拆分所用拆分剂为酸性拆分试剂,包括:(+)-酒石酸、(+)-樟脑磺酸。

[0023] 与现有技术相比,本发明的有益效果:本发明方法产率高,单一性分离效果好。

具体实施方式

[0024] 下面结合试验例及具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明内容所实现的技术均属于本发明的范围。本发明中未特别说明的百分比均为重量百分比。

[0025] 实施例1

[0026] 在反应釜中投入11 β , 21-二羟基-16 α , 17-[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮(地奈德)5kg、纯化水80kg、乙醇80kg,回流溶解完全。降温至25 $^{\circ}\text{C}$,滴加丙酮0.8kg,滴毕,保温反应5小时。50 $^{\circ}\text{C}$ 真空浓缩断流,离心。固体物用乙醇100kg溶解,加入(+)-酒石酸2.2kg,升温至于65 $^{\circ}\text{C}$ 反应2小时。反应完毕,降温至5 $^{\circ}\text{C}$,离心,得到右布地奈德酒石酸盐。

[0027] R异构体:99.2%;S异构体:0.8%

[0028] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +116.4^{\circ}$ (C=1, CH_2Cl_2)

[0029] $^1\text{H-NMR}$ (DCCl_3 , 400MHz): 7.28 (t, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.15~5.19 (m, 1H), 4.48~4.91 (m, 3H), 4.23 (t, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.07~2.18 (m, 3H), 1.47~1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.32~1.43 (m, 2H), 1.10~1.18 (m, 2H), 0.89~0.99 (m, 6H)

[0030] IR (KBr): 3504(-OH), 2956~2872(-C-H), 1720(C=O), 1668(C=O), 1625(-C=C-), 1626, 1406~1392, 1132~1012, 889 cm^{-1}

[0031] 实施例2

[0032] 将上例右布地奈德酒石酸盐3kg投入反应釜中,加入纯化水10kg、乙醇10kg。降温至0 $^{\circ}\text{C}$,滴加0.5%碳酸氢钠溶液调pH至7.5。真空浓缩至断流,离心,纯化水洗涤,得到

右布地奈德 1.8kg。

[0033] R 异构体 :99.2% ;S 异构体 :0.8%

[0034] 实施例 3

[0035] 在反应釜中投入 $11\beta, 21$ -二羟基- $16\alpha, 17$ -[(1-甲基亚乙基)-二氧]孕甾- $1, 4$ -二烯- $3, 20$ -二酮(地奈德) 5kg、纯化水 80kg、乙醇 80kg,回流溶解完全。降温至 25°C ,滴加丙酮 0.8kg,滴毕,保温反应 5 小时。真空浓缩断流,离心。固体物投入反应釜中,加入乙醇 100kg、(+)-樟脑磺酸 4kg,升温至于 65°C 反应 2 小时。反应完毕,降温至 5°C ,离心,得到右布地奈德酒石酸盐。

[0036] R 异构体 :99.7% ;S 异构体 :0.3%

[0037] 实施例 4

[0038] 将上例右布地奈德樟脑磺酸盐 3kg 投入反应釜中,加入纯化水 10kg、乙醇 10kg。降温至 0°C ,滴加 0.5% 碳酸氢钠溶液调 pH 至 7.5。真空浓缩至断流,离心,纯化水洗涤,得到右布地奈德 1.5kg。

[0039] R 异构体 :99.7% ;S 异构体 :0.3%。