



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103724396 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201310698900. 3

(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3页 说明书7页

(54) 发明名称

一种 R- 布地奈德的制备方法

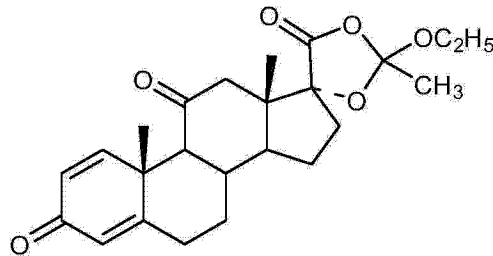
(57) 摘要

本发明公开了一种肾上腺皮质激素类药物的制备方法,具体涉及一种高纯度的 R- 布地奈德异构体的制备方法,本发明方法以泼尼松龙为起始原料,经过环合、开环、酯化、消除、氧化、环合,水解得到布地奈德醋酸酯。本发明方法工艺简单、收率高,适合工业化生产。

1. 一种高纯度布地奈德 R 异构体的制备方法,以泼尼松龙为起始原料,经过环合、开环、酯化、消除、氧化、环合,精制拆分,水解得到布地奈德醋酸酯。

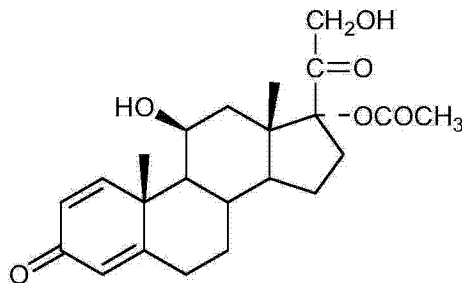
2. 如权利要求 1 所述一种高纯度布地奈德 R 异构体制备方法,其特制在于,包括以下步骤:

(1) 泼尼松龙在原乙酸三乙酯的作用下,以反应得到(II):



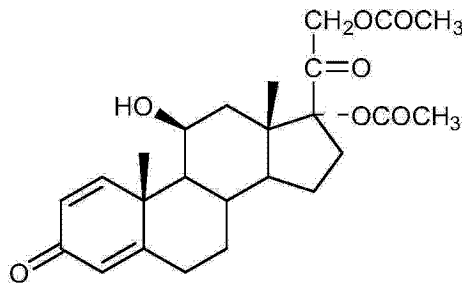
(II)

(2) 式 II 化合物水解开环得到(III):



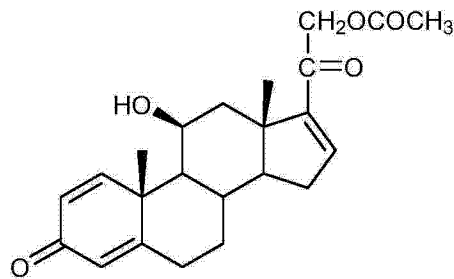
(III)

(3) 式 III 化合物与乙酸酐反应得到(IV):



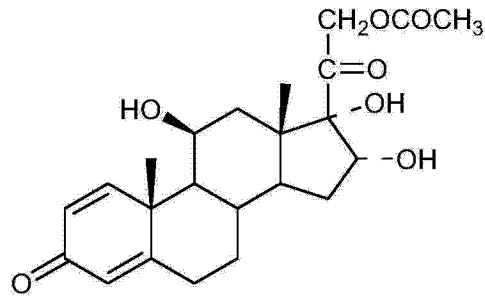
(IV)

(4) 式 IV 化合物在碱性条件下发生消除反应得到(V):



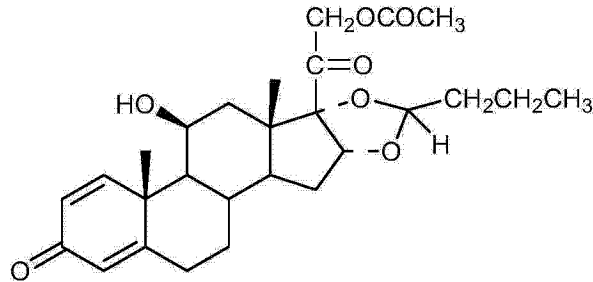
(V)

(5) 式 V 化合物与氧化剂反应得到(VI):



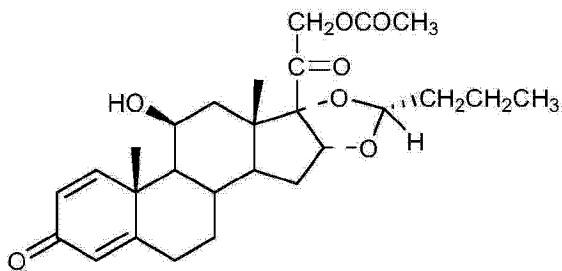
(VI)

(6) 式VI化合物与正丁醛反应得到(VII)：

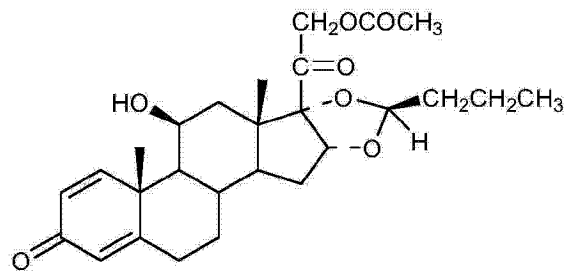


(VII)

(7) 式VII化合物通过精制拆分得到式VII的单一异构体VII a、VII b：

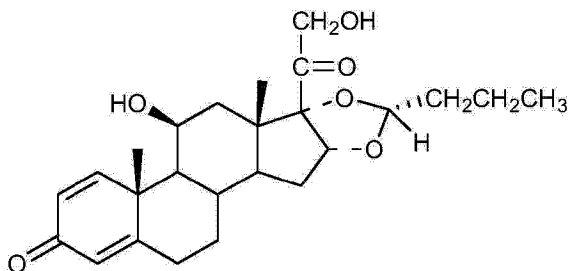


(VIIa)

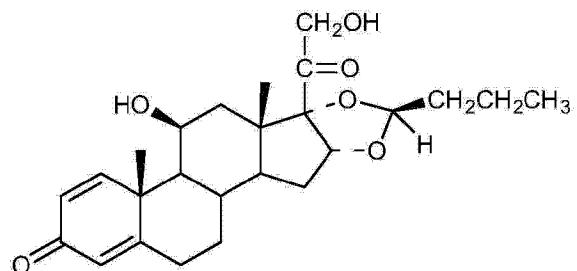


(VIIb)

(8) 式VII化合物在碱性条件下水解得到式I a、I b：



(I a)



(I b)

3. 权利要求2一种布地奈德单一异构体的制备方法,其特征在于:步骤(7)精制所用溶剂为醇类。

4. 权利要求3一种布地奈德单一异构体的制备方法,其特征在于:精制所用溶剂为醇类,包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙二醇。

5. 权利要求1一种布地奈德单一异构体的制备方法,其特征在于:R-布地奈德异构体

的纯度大于 99.0wt%。

6. 权利要求 5 一种布地奈德单一异构体的制备方法,其特征在于 :R- 布地奈德异构体的纯度大于 99.5wt%。

一种 R- 布地奈德的制备方法

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,具体涉及一种高纯度的布地奈德 R 异构体的制备方法。

背景技术

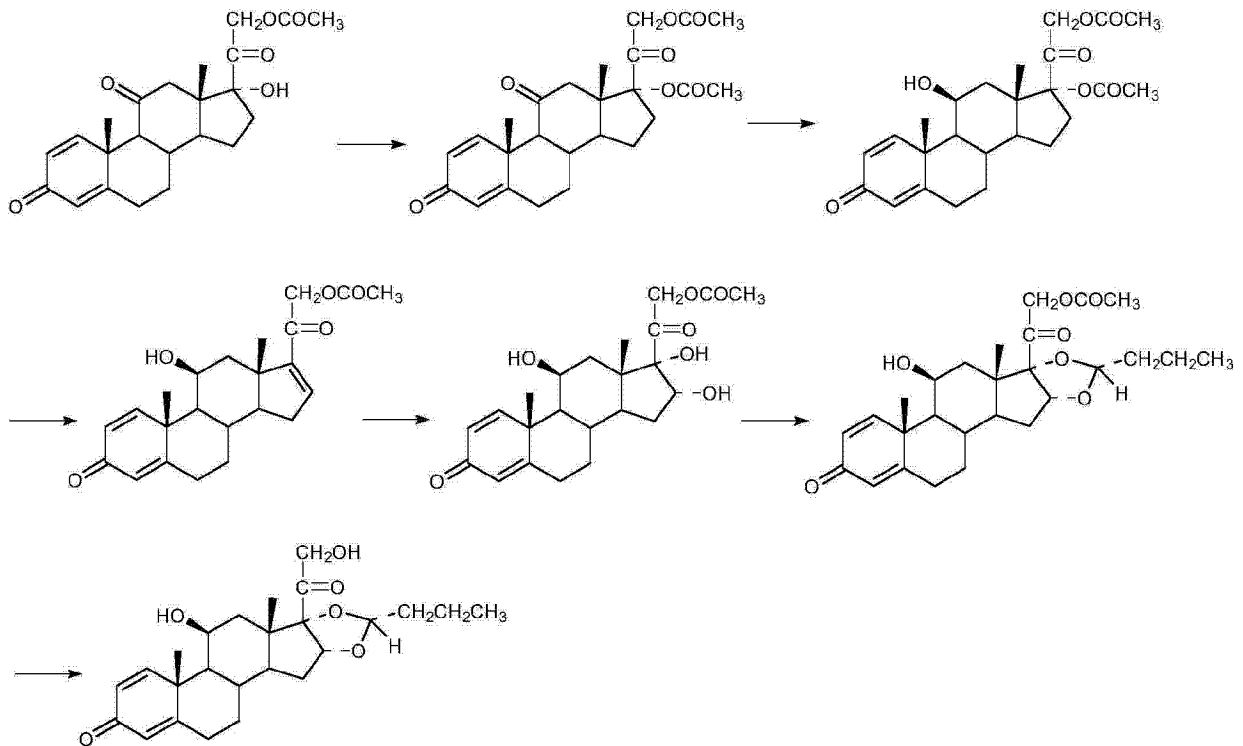
[0002] 布地奈德是瑞典 AB Bofors 研究开发的一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素。布地奈德是由 C-22 位的两种同位异构体 22R 和 22S 以大约 1:1 的比例组成的消旋体,临床上局部用于治疗由炎症和过敏引起的皮肤或呼吸道症状(如皮肤病、哮喘和鼻炎)等。

[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:

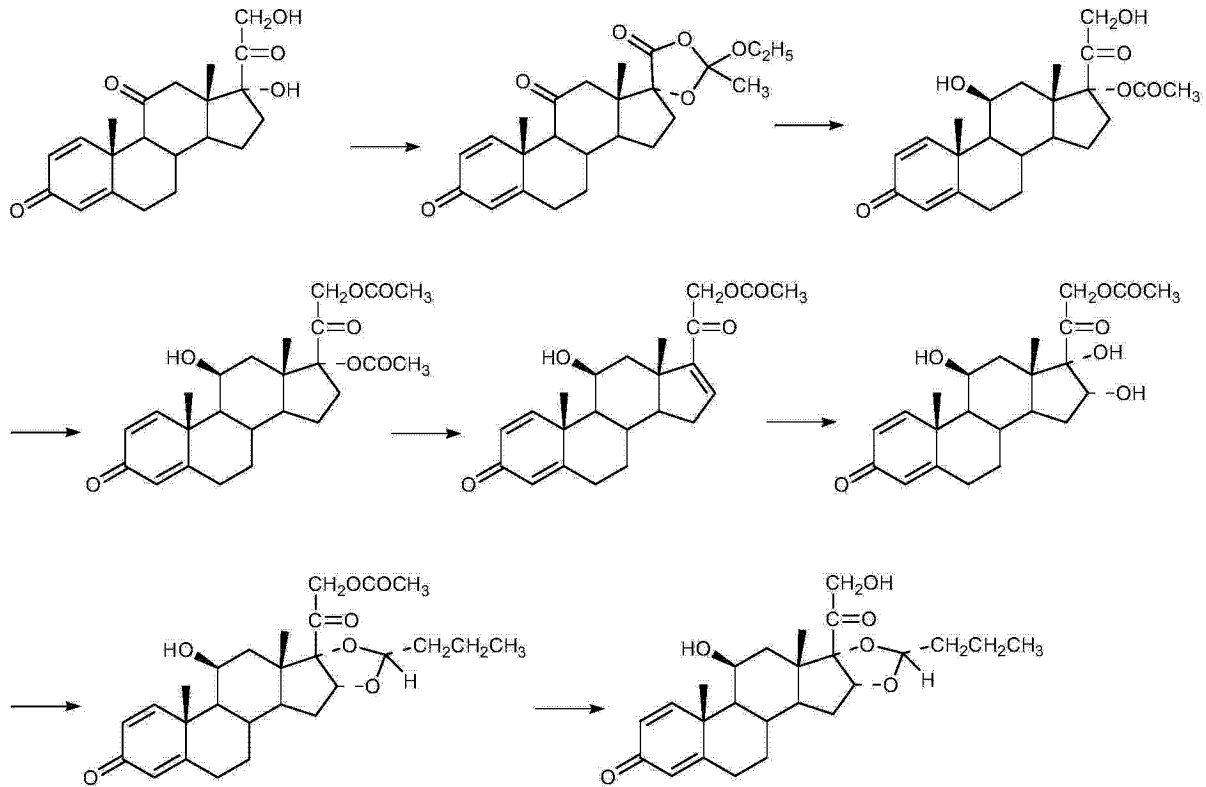
[0006]



[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W092/11280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、毒性较大的四氢化锇;反应条件温和,反应的总收率可达 20%。

发明内容

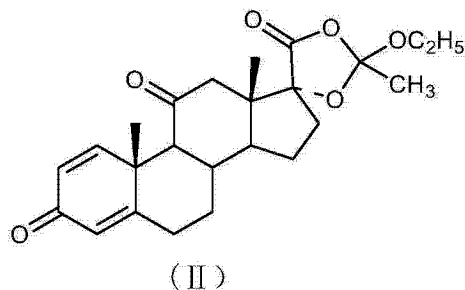
[0011] 本发明的目的在于克服现有技术中所存在的上述不足,提供一种工艺简单、收率高,适合工业化大生产的右布地奈德合成方法。

[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,以泼尼松龙为起始原料,经过环合、开环、酯化、消除、氧化、环合得到布地奈德醋酸酯。

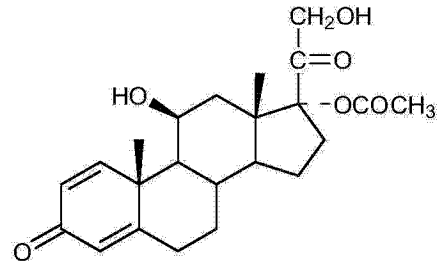
[0014] 一种高纯度布地奈德单一异构体的制备方法,包括以下步骤:(1)泼尼松龙在原乙酸三乙酯的作用下,以反应得到(II):

[0015]



[0016] (2)式 II 化合物水解开环得到(III):

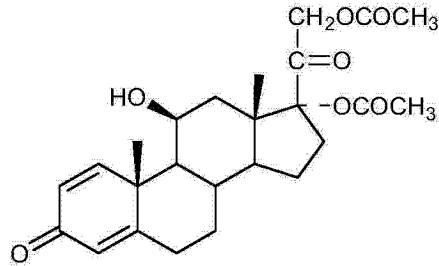
[0017]



(III)

[0018] (3) 式III化合物与乙酸酐反应得到(IV)：

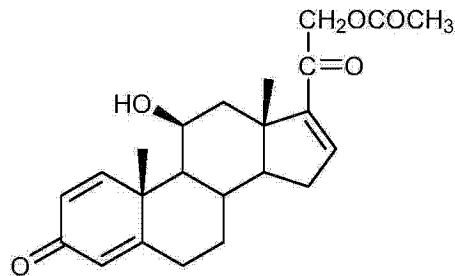
[0019]



(IV)

[0020] (4) 式IV化合物在碱性条件下发生消除反应得到(V)：

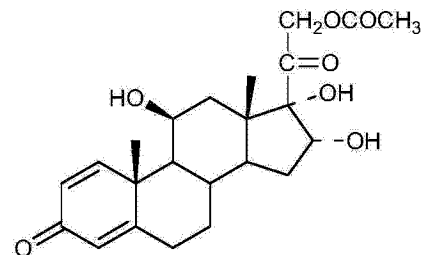
[0021]



(V)

[0022] (5) 式V化合物与氧化剂反应得到(VI)：

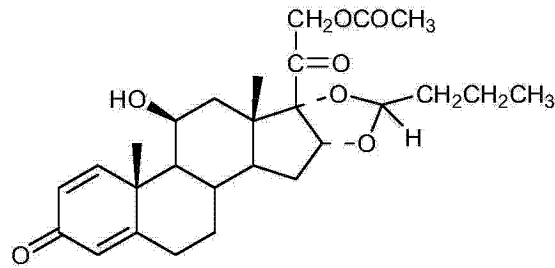
[0023]



(VI)

[0024] (6) 式VI化合物与氧化剂反应得到(VII)：

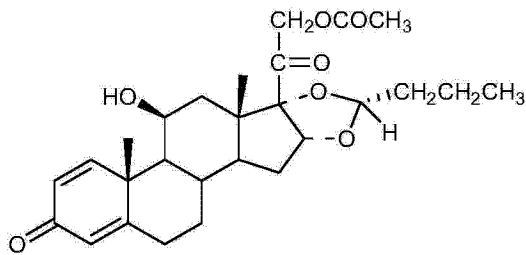
[0025]



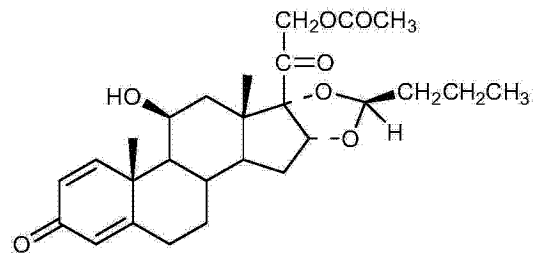
(VII)

[0026] (7) 式 VII 化合物通过精制拆分得到式 VII 的单一异构体 VII a、VII b：

[0027]



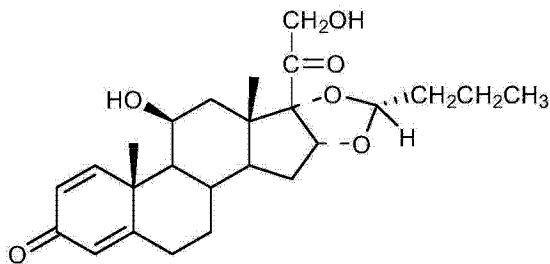
(VIIa)



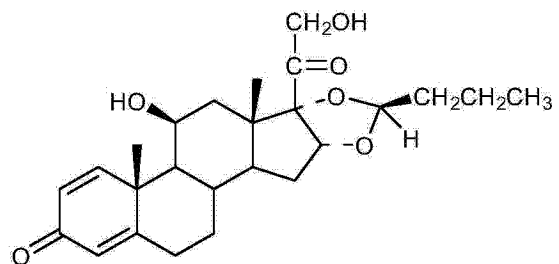
(VIIb)

[0028] (8) 式 VII a 和 VII b 化合物在碱性条件下水解得到式 I：

[0029]



(I a)



(I b)

[0030] 进一步，步骤(7)精制所用溶剂为醇类，包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙二醇。优选为甲醇、乙醇。

[0031] 进一步，布地奈德 R 异构体的纯度大于 99.0wt%，更优选大于 99.5wt%。

[0032] 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

[0033] 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。

[0034] 高纯度布地奈德制备：按照文献 W092/11280，以泼尼松龙为原料，依次与原乙酸三乙酯反应，得到式(II)化合物，经水解开环，乙酸酐反应，碱性条件下消除反应，氧化，环合得到式 VII 化合物。

[0035] R 异构体 (VII a) :85% ;S 异构体 (VII b) :5%。

[0036] 实施例 1

[0037] 将制备得到的式 VII 化合物 (R/S=85/15) 100g, 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入甲醇 800ml, 回流溶解完全。然后降至室温, 过滤得到 VII 89.0g。

[0038] R 异构体 (VII a): 95.2%; S 异构体 (VII b): 4.8%。

[0039] 实施例 2

[0040] 将精制纯化得到的式 VII 化合物 (R/S=95/5) 100g, 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入甲醇 800ml, 回流溶解完全。然后降至室温, 过滤得到 VII 92.0g。

[0041] R 异构体 (VII a): 98.9%; S 异构体 (VII b): 1.1%。

[0042] 实施例 3

[0043] 将精制纯化式 VII 化合物 (R/S=99/1) 100g, 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入甲醇 800ml, 回流溶解完全。然后降至室温, 过滤得到 VII 93.6g。

[0044] R 异构体 (VII a): 99.6%; S 异构体 (VII b): 0.4%。

[0045] 实施例 4

[0046] 将制备得到的式 VII 化合物 (R/S=85/15) 100g, 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入乙醇 800ml, 回流溶解完全。然后降至室温, 过滤得到 VII 87.6g。

[0047] R 异构体 (VII a): 96.5%; S 异构体 (VII b): 3.5%。

[0048] 实施例 5

[0049] 将式 VII 化合物 (R/S=96/4) 100g, 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入乙醇 800ml, 回流溶解完全。然后降至室温, 过滤得到 VII 89.3g。

[0050] R 异构体 (VII a): 98.7%; S 异构体 (VII b): 1.3%。

[0051] 实施例 6

[0052] 将式 VII 化合物 (R/S=98/2) 100g, 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入乙醇 800ml, 回流溶解完全。然后降至室温, 过滤得到 VII 92.4g。

[0053] R 异构体 (VII a): 99.2%; S 异构体 (VII b): 0.8%。

[0054] 实施例 7

[0055] 将实施例 3 得到的式 VII a 化合物 50g 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入二氯甲烷 200ml、200ml 甲醇, 搅拌溶解完全。降温至 5℃, 滴加 10% 碳酸钾溶液。滴毕, 保温反应 1 小时。反应完毕, 冰乙酸调 pH 至中性。然后减压浓缩至干。加入乙醇 1000ml, 水 1000ml, 回流溶解完全。然后降至室温, 过滤, 得到式 I a 的化合物 (R- 布地奈德)。

[0056] R 异构体 (I a): 99.6%; S 异构体 (I b): 0.4%。

[0057] $[\alpha]_D^{20} = +117.6^\circ$ (C=1, CH₂Cl₂)

[0058] ¹H-NMR (DCCl₃, 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)

[0059] 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

[0060] 实施例 8

[0061] 将实施例 6 得到的式 VII a 化合物 50g 投入带机械搅拌的反应瓶中, 加入二氯甲烷

200ml、200ml 甲醇,搅拌溶解完全。降温至 5℃,滴加 10% 碳酸钾溶液。滴毕,保温反应 1 小时。反应完毕,冰乙酸调 pH 至中性。然后减压浓缩至干。加入乙醇 1000ml,水 1000ml,回流溶解完全。然后降至室温,过滤,得到式 I a 的化合物(R- 布地奈德)。

[0062] R 异构体(I a):99.2%;S 异构体(I b):0.8%。