



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 11065549 B

(45) 授权公告日 2022.06.14

(21) 申请号 201810698895.9

US 2867634 A, 1959.01.06

(22) 申请日 2018.06.29

CN 106977569 A, 2017.07.25

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 106866766 A, 2017.06.20

申请公布号 CN 11065549 A

WO 9300354 A1, 1993.01.07

RU 2297423 C1, 2007.04.20

(43) 申请公布日 2020.01.07

US 2009012321 A1, 2009.01.08

(73) 专利权人 天津药业研究院股份有限公司
地址 300457 天津市东丽区开发区西区新
业九街北、新环西路东

张燕等. 手性磷酸酯配体的设计合成及其在
不对称加氢中的应用研究新进展.《分子催化》
.2011, 第25卷(第5期), 第449-466页.

(72) 发明人 陈伟 李桢 张成飞

张振锋等. 手性亚磷酸酯配体及其在不对称
催化中的应用.《有机化学》.2011, 第31卷(第4
期), 第429-442页.

(51) Int. Cl.

C07J 5/00 (2006.01)

审查员 王瑞

(56) 对比文件

CN 107602652 A, 2018.01.19

CN 101230084 A, 2008.07.30

CN 106518945 A, 2017.03.22

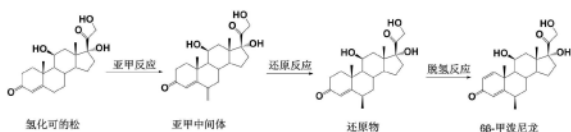
权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

6β-甲泼尼龙的制备方法

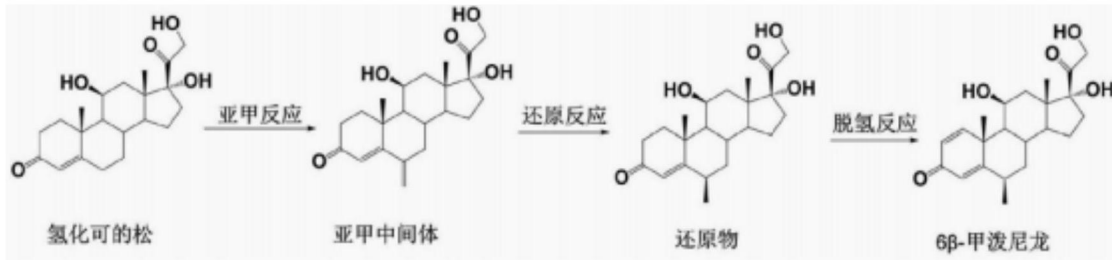
(57) 摘要

本发明提供6β-甲泼尼龙的制备方法,以氢化可的松为反应起始物,经亚甲反应、还原反应,和脱氢反应制备得到6β-甲泼尼龙,包括以下步骤(1)亚甲反应:氢化可的松在有催化剂条件下,与烷基化试剂在0~50℃温度下反应,然后与甲醛和N-甲基苯胺反应,调节酸性条件pH值为1~2,反应结束后得亚甲中间体;(2)还原反应:亚甲中间体在钨碳和单亚磷酸酯配体的催化下,与环己烯加热反应,制备得到的还原物;(3)脱氢反应:将还原物与脱氢试剂,加热回流反应,得6β-甲泼尼龙。本发明的有益效果是通过在还原反应中加入催化剂,使得6β-甲泼尼龙能够通过3步化学反应制备。



1.6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:

以氢化可的松为反应起始物,经亚甲反应、还原反应,和脱氢反应制备得到6 β 甲泼尼龙,路线如下:

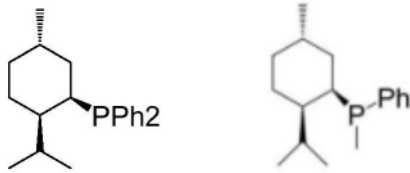


(1) 亚甲反应:氢化可的松在有催化剂条件下,与烷基化试剂在0~50℃温度下反应,然后与甲醛和N甲基苯胺反应,调节酸性条件pH值为1~2,反应结束后得亚甲中间体;

(2) 还原反应:亚甲中间体在钨碳和单亚磷酸酯配体的催化下,与环己烯加热反应,制备得到的还原物,所述单亚磷酸酯配体选自手性单磷配体、手性单齿亚磷酸酰胺配体、手性单亚磷酸酯配体中的一种;

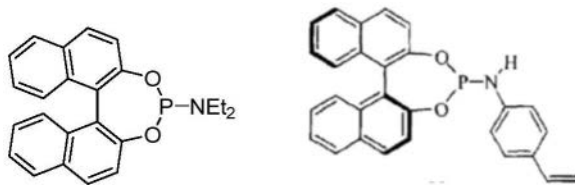
(3) 脱氢反应:将还原物与脱氢试剂,加热回流反应,得6 β 甲泼尼龙,所述脱氢试剂选自2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)或二氧化硒;

所述手性单磷配体选自式V化合物或式VI化合物



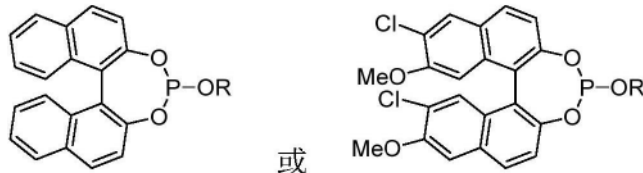
式V 或 式VI ;

所述手性单齿亚磷酸酰胺配体选自式VII化合物或式VIII化合物



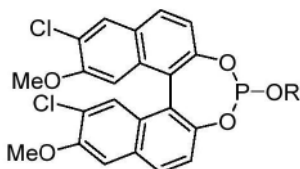
式VII 或 式VIII ;

所述手性单亚磷酸酯配体选自式IX化合物或式X化合物



式 IX R=iPr 或 CH(Me)Ph 式 X R=(R)-CH(Me)Ph。

2. 根据权利要求1所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:所述手性单亚磷酸酯配体选自式X化合物



式 X $R=(R)-CH(Me)Ph$ 。

3. 根据权利要求1或2所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤2)中所用有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、丁醇中的一种。

4. 根据权利要求3所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤2)所述反应的温度为50~85 $^{\circ}C$ 。

5. 根据权利要求1、2或4任一项所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤2)所述环己烯的用量,按亚甲中间体与环己烯的质量体积比为1:1~20。

6. 根据权利要求5所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤2)中单亚磷酸酯配体与亚甲中间体的摩尔比为0.01~0.1:1。

7. 根据权利要求1、2、4或6任一项所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤2)所述钯碳与亚甲中间体的重量比为0.05~0.2:1。

8. 根据权利要求7所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述烷基化试剂选自原甲酸三乙酯、原甲酸三甲酯、原乙酸三甲酯、原乙酸三乙酯。

9. 根据权利要求1、2、4、6或8任一项所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述催化剂选自酸性催化剂。

10. 根据权利要求9所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述催化剂选自甲苯磺酸、吡啶溴氢酸盐。

11. 根据权利要求1、2、4、6、8或10任一项所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述烷基化试剂的用量,按照氢化可的松与烷基化试剂的w/v质量体积比为1:0.5~3。

12. 根据权利要求11所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述甲醛的用量,按氢化可的松与甲醛的投料比w/v质量体积比为1:0.5~3。

13. 根据权利要求1、2、4、6、8、10或12任一项所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述N-甲基苯胺用量,按照氢化可的松与N-甲基苯胺的投料比w/v质量体积比为1:0.4~2。

14. 根据权利要求13所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述反应的温度为20~30 $^{\circ}C$ 。

15. 根据权利要求1、2、4、6、8、10、12或14任一项所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤1)中反应在有机溶剂中进行,所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇。

16. 根据权利要求15所述的6 β -甲泼尼龙的制备方法,其特征在于:步骤3)所述脱氢反应中的反应温度为0~130 $^{\circ}C$ 。

6 β -甲泼尼龙的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物的制备新方法,尤其涉及一种制备6 β -甲泼尼龙的方法。

背景技术

[0002] 甲基泼尼龙属于糖皮质激素类药,用于危重疾病的急救,还可用于内分泌失调、风湿性疾病、胶原性病、皮肤疾病、过敏反应、眼科疾病、胃肠道疾病、血液疾病、白血病、休克、脑水肿、多发性神经炎、脊髓炎及防止癌症化疗引起的呕吐等。目前临床上主要用于脏器移植。

[0003] 6 β -甲泼尼龙是甲基泼尼龙成品中一个重要的杂质,没有药理活性。为了更好的控制甲基泼尼龙的质量,必须对其中的杂质进行控制,因此制备该物质作为对照品很有必要。

[0004] 中国专利CN107602652公开了一种制备6 β -甲基泼尼龙方法,但该条合成路线较长,路线含格氏反应、上碘反应以及生物脱氢的方法。操作复杂,工艺路线中还含有高危险性反应条件,同时需要企业具有生物发酵能力等。

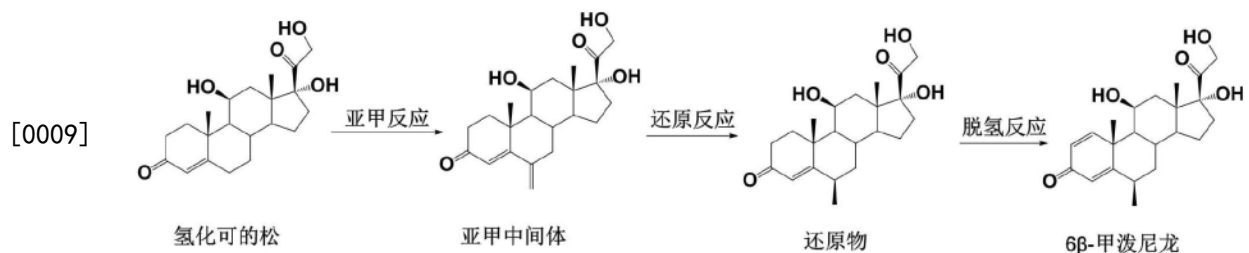
[0005] 6 β -甲基泼尼龙的制备关键在于6位- β 甲基的制备,专利W0 2010066349A1报到了6位 β -甲基甾体的制备方法,实施例5中公开了:在氩存在下,将300mg威尔金森催化剂(Wilkinson's catalyst)添加至330mg17 β -氰基-6-亚甲基-15 β ,16 β -亚甲基甲雄甾-4-烯-3-酮与40ml甲苯及10ml乙醇中之溶液中,且使用震荡器设备在大气压下在氢气存在下反应时3小时。硅胶快速层析[己烷/乙酸乙酯(0-50%)]移除催化剂得到17 β -氰基-6 β -甲基-15 β ,16 β -亚甲基甲雄甾-4-烯-3-酮:17 β -氰基-6 α -甲基-15 β ,16 β -亚甲基甲雄甾-4-烯-3-酮的比率=2.5:1的6-差向异构体混合物。使用催化量的对甲苯磺酸在二氯甲烷中酸性差向异构及另一硅胶快速层析[己烷/乙酸乙酯(0-50%)]得到纯17 β -氰基-6 α -甲基-15 β ,16 β -亚甲基甲雄甾-4-烯-3-酮(39mg)。该专利中在制备6 α 甲基的过程中制备得到了部分6 β 甲基产品,产率较低,该反应方法需要在氩气存在,通氢气参加反应,操作中需要用到高压釜,操作不方便易燃易爆较危险,且在该发明中6 β 甲基产品是以杂质形式存在的。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供用化学合成的方法制备6 β -甲泼尼龙的工艺,该工艺操作简单、不需要发酵技术、所得产品纯度高。

[0007] 本发明的技术方案是:

[0008] 6 β -甲泼尼龙的制备方法,以氢化可的松为反应起始物,经亚甲反应、还原反应,和脱氢反应制备得到6 β 甲泼尼龙,路线如下:



[0010] (1) 亚甲反应:氢化可的松在有催化剂条件下,与烷基化试剂在0~50℃温度下反应,然后与甲醛和N甲基苯胺反应,调节酸性条件pH值为1~2,反应结束后得亚甲中间体;

[0011] (2) 还原反应:亚甲中间体在钨碳和单亚磷酸酯配体的催化下,与环己烯反应,制备得到的还原物;

[0012] (3) 脱氢反应:将还原物与脱氢试剂,加热回流反应,得6β-甲泼尼龙,所述脱氢试剂选自2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)或二氧化硒。

[0013] 本发明的亚甲反应为一锅法,在加入催化剂和反应物后直接得到亚甲中间体,且摩尔收率为90%以上。

[0014] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤1)中所述烷基化试剂选自原甲酸三乙酯、原甲酸三甲酯、原乙酸三甲酯、原乙酸三乙酯。

[0015] 所述烷基化试剂的用量,按照氢化可的松与烷基化试剂的w/v质量体积比(g/ml)为1:0.5~3。

[0016] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤1)中反应在有机溶剂中进行,所述有机溶剂选自醇类试剂,优选乙醇、甲醇、异丙醇,更优选乙醇、甲醇。

[0017] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤1)中所述催化剂选自酸性催化剂,优选对甲苯磺酸、吡啶溴氢酸盐,更优选对甲苯磺酸。

[0018] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤1)中所述反应的温度为20~30℃。

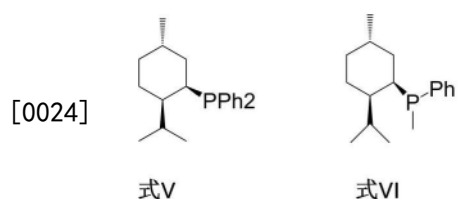
[0019] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤1)中所述甲醛的用量,按氢化可的松与甲醛的投料比w/v质量体积比(g/ml)为1:0.5~3,优选1:1.2。

[0020] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤1)中所述N-甲基苯胺用量,按照氢化可的松与N-甲基苯胺的投料比w/v质量体积比(g/ml)为1:0.4~2,优选1:0.8。

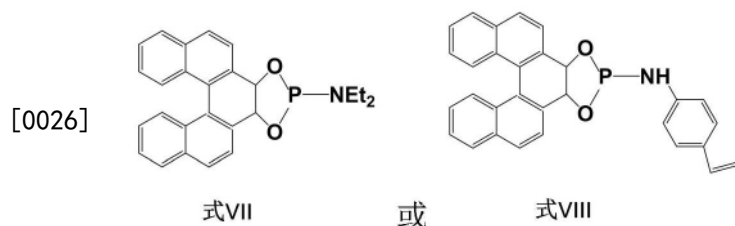
[0021] 本发明的还原反应采用钨碳加单亚磷酸酯配体催化剂,得到收率95%以上的6β还原物。

[0022] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤2)中所述单亚磷酸酯配体选自手性单磷配体、手性单齿亚磷酸酰胺配体、手性单亚磷酸酯配体中的一种。

[0023] 优选地,所述手性单磷配体选自式V化合物或式VI化合物

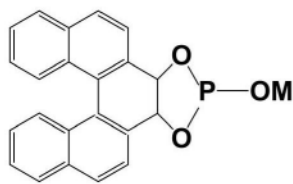


[0025] 优选地,所述手性单齿亚磷酸酰胺配体选自式VII化合物或式VIII化合物



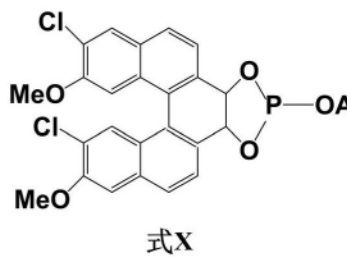
[0027] 优选地,所述手性单亚磷酸酯配体选自式IX化合物或式X化合物

[0028]



式 IX (M=iPr 或 CH(Me)Ph)

或



式 X

式 X (A=-CH(Me)Ph)。

[0029] 为了取得更好的技术效果,所述所述手性单亚磷酸酯配体选自X化合物。

[0030] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤2)中单亚磷酸酯配体与亚甲中间体的摩尔比为0.01~0.1:1。

[0031] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤2)所述环己烯的用量,按亚甲中间体与环己烯的w/v的质量体积比(g/ml)为1:1~20,优选1:2~4。

[0032] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤2)所述钨碳与亚甲中间体的重量比为0.05~0.2:1。

[0033] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤2)中所述反应在有机溶剂中进行,所述有机溶剂选自醇类试剂,优选甲醇、乙醇、丙醇、丁醇,更优选乙醇、丙醇。

[0034] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤2)所述反应的温度为50~85℃,优选75~80℃。

[0035] 本发明的脱氢反应中,还原物经过脱氢溶剂脱氢,加热回流,反应完成后精制得到6β-甲泼尼龙纯品。

[0036] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤3)所述脱氢反应后还包括精制:将6β-甲泼尼龙粗品稀释至碱水中。分层,二氯甲烷提取水层,合并有机相,浓缩除去二氯甲烷,然后加入甲醇,析出固体,冷却后抽滤,滤饼用甲醇洗,干燥后得6β-甲泼尼龙。

[0037] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤3)所述脱氢反应的有机溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯中的一种,优选二氯甲烷、三氯甲烷。

[0038] 所述6β-甲泼尼龙的制备方法,步骤3)所述脱氢反应中的反应温度为0~130℃,优选30~70℃。

[0039] 本发明具有的优点和积极效果是:本发明通过在还原反应中加入催化剂,使得6β-甲泼尼龙能够通过3步化学反应制备,得到了可控制6β-甲泼尼龙质量的杂质对照品,制备过程操作简单,成本低,在实际应用中便于控制甲基泼尼龙的质量。

具体实施方式

[0040] 下面将通过实施例对本发明作进一步的描述,这些描述并不是对本发明内容作进一步的限定。本领域的技术人员应理解,对本发明的技术特征所作的等同替换,或相应的改进,仍属于本发明的保护范围之内。

[0041] 实施例1亚甲中间体的制备

[0042] 实施例1-1

[0043] 将100g氢化可的松溶于1L乙醇,加入80ml原甲酸三乙酯和1g对甲苯磺酸,室温搅拌10分钟,加入120ml的40%甲醛水溶液和80mlN-甲基苯胺,室温搅拌3小时,加入浓盐酸调

节反应液pH值为1-2,保温搅拌2小时;将反应液稀释入3L水中,析出固体,抽滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥得亚甲中间体98.5g,摩尔收率94.8%,HPLC纯度95%。

[0044] 实施例1-2

[0045] 将36g氢化可的松溶于400mL甲醇,加入45mL原甲酸三甲酯和0.5g对甲苯磺酸,室温搅拌10分钟,加入60mL的40%甲醛水溶液和45mL N-甲基苯胺,室温搅拌3小时,加入浓硫酸调节反应液pH值为1-2,保温搅拌2小时;将反应液稀释入1.5L水中,析出固体,抽滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥得亚甲中间体35.1g,摩尔收率93.9%,HPLC纯度94%。

[0046] 实施例1-3

[0047] 将36g氢化可的松溶于400mL乙醇,加入30mL原乙酸三乙酯和0.4g对吡啶溴氢酸,室温搅拌10分钟,加入30mL的40%甲醛水溶液和40mL N-甲基苯胺,室温搅拌3小时,加入浓盐酸调节反应液pH值为1-2,保温搅拌2小时;将反应液稀释入1.5L水中,析出固体,抽滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥得亚甲中间体35.8g,摩尔收率95.7%,HPLC纯度80%。

[0048] 实施例2还原物的制备

[0049] 实施例2-1

[0050] 将37.4g亚甲中间体、180mL环己烯、50mL乙醇、5g钨碳以及0.5g式X化合物加入反应瓶中,加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入3L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用少量水洗涤,干燥得还原物36.5g,收率为97.6%,HPLC纯度为94.6%,经检测,母液中有少量甲泼尼龙生成。

[0051] 对照实施例2-1

[0052] 将37.4g亚甲中间体、180mL环己烯、50mL乙醇以及5g钨碳催化剂加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入3L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用少量水洗涤,干燥得甲泼尼龙32.6g,收率87.2%,HPLC纯度为93.1%。经检测,母液中有少量还原物生成。

[0053] 对照实施例2-2

[0054] 将37.4g亚甲中间体、180mL环己烯、50mL乙醇、0.5g式X化合物加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应几乎不进行。

[0055] 对照实施例2-3

[0056] 将37.4g亚甲中间体、180mL环己烯、50mL乙醇、5g钨和0.5g式X化合物加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入3L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用少量水洗涤,干燥得还原物22.3g,收率59.6%,HPLC纯度为93.6%,经检测,母液中有部分甲泼尼龙生成。

[0057] 对照实施例2-4

[0058] 将37.4g亚甲中间体、180mL环己烯、50mL乙醇、30g威尔金森催化剂加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入3L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用少量水洗涤,干燥得到还原物20.1g,甲泼尼龙16.6g,化合物2的收率53.7%,HPLC纯度为94.3%,甲泼尼龙的收率44.4%,HPLC纯度为93.1%。

[0059] 对照实施例2-5

[0060] 在氩存在下,将30g威尔金森催化剂(Wilkinson's catalyst)添加至37.4g亚甲中间体与40mL甲苯及10mL乙醇溶液中,使用震荡器设备在大气压下,在氢气存在下反应时3小

时。硅胶快速层析(己烷/乙酸乙酯(0-50%))移除催化剂,干燥得还原物18.9g,收率50.5%。

[0061] 实施例2-2

[0062] 将37.4g亚甲中间体、150ml环己烯、50ml丙醇、3.7g钨碳以及0.5g式VII化合物加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入1.5L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥得还原物36.2g,收率为96.8%,HPLC纯度为97.5%,经检测,母液中有少量甲泼尼龙生成。

[0063] 对照实施例2-2

[0064] 将37.4g亚甲中间体、150ml环己烯、50ml丙醇、3.7g钨碳加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入1.5L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥得甲泼尼龙31.2g,收率为83.4%,HPLC纯度为94.7%。经检测,母液中有部分还原物生成。

[0065] 实施例2-3

[0066] 将37.4g亚甲中间体、300ml环己烯、100ml甲醇、0.2g钨碳以及1g式VI化合物加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入2L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用少量水洗涤,干燥得还原物35.7g,收率为95.5%,HPLC纯度为93.6%。经检测,母液中有少量甲泼尼龙生成。

[0067] 对照实施例2-3

[0068] 将37.4g亚甲中间体、300ml环己烯、100ml甲醇以及0.2g钨碳加入反应瓶中,加热回流,TLC监测反应进程,反应结束后,降低反应温度至室温,抽滤,将滤液稀释入2L水中,析出大量固体,抽滤,滤饼用少量水洗涤,干燥得甲泼尼龙30.9g,收率为82.6%,HPLC纯度为92.2%。经检测,母液中有少量还原物生成。

[0069] 实施例36 β -甲泼尼龙的制备

[0070] 实施例3-1

[0071] 将50.0g还原物和300ml二氯甲烷加入反应瓶中,加入34gDDQ,加热回流反应,TLC监测反应进程,反应结束后,将反应液稀释入碱水中,分层,二氯甲烷提取水层,合并有机相,减压浓缩除去二氯甲烷,向反应瓶中加入少量的甲醇,析出大量白色固体,冷却,抽滤,滤饼用少量甲醇洗涤,干燥后得6 β -甲泼尼龙46.2g,收率92.4%,HPLC纯度为98.6%。

[0072] 实施例3-2

[0073] 将37.6g还原物和200ml乙酸乙酯加入反应瓶中,加入24gDDQ,加热回流反应,TLC监测反应进程,反应结束后,将反应液稀释入碱水中,分层,二氯甲烷提取水层,合并有机相,减压浓缩除去二氯甲烷,向反应瓶中加入少量的甲醇,析出大量白色固体,冷却,抽滤,滤饼用少量甲醇洗涤,干燥后得6 β -甲泼尼龙34.8g,收率92.5%,HPLC纯度为98.1%。

[0074] 实施例3-3

[0075] 将37.6g还原物和300ml三氯甲烷加入反应瓶中,加入30g二氧化硒,加热回流反应,TLC监测反应进程,反应结束后,将反应液稀释入碱水中,分层,二氯甲烷提取水层,合并有机相,减压浓缩除去二氯甲烷,向反应瓶中加入少量的甲醇,析出大量白色固体,冷却至0℃左右,抽滤,滤饼用少量甲醇洗涤,干燥后得6 β -甲泼尼龙35.3g,收率93.8%,HPLC纯度为98.8%。

[0076] 以上对本发明的一个实施例进行了详细说明,但所述内容仅为本发明的较佳实施例,不能被认为用于限定本发明的实施范围。凡依本发明申请范围所作的均等变化与改进等,均应仍归属于本发明的专利涵盖范围之内。