



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108727458 A

(43)申请公布日 2018.11.02

(21)申请号 201810445431.7

(22)申请日 2018.05.10

(71)申请人 浙江仙居仙乐药业有限公司

地址 317300 浙江省台州市仙居县城关镇  
穿城南路5号

(72)发明人 张和明

(74)专利代理机构 杭州杭诚专利事务所有限公  
司 33109

代理人 尉伟敏 何俊

(51) Int. Cl.

C07J 21/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

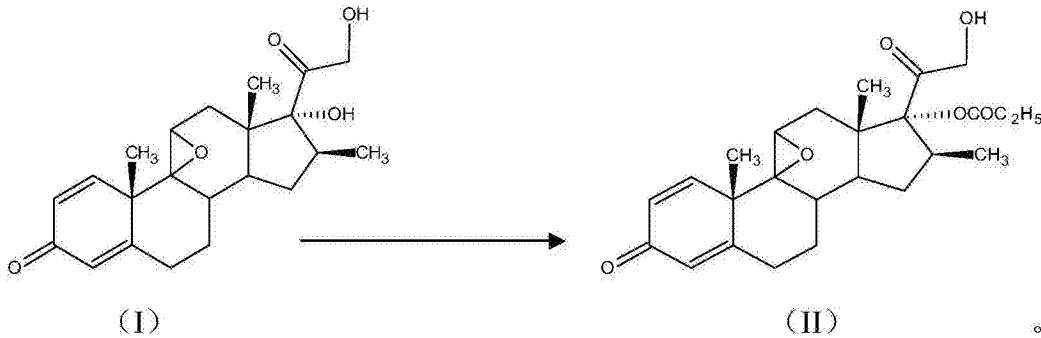
(54)发明名称

一种17-丙酸酯的合成方法

(57)摘要

本发明涉及药物合成领域,公开了一种17-丙酸酯的合成方法,本发明方法以倍他环氧化物为底料,以二氯甲烷为主要溶剂,合成17-丙酸酯。本发明所制得的17-丙酸酯收率可达112%以上,已接近理论收率,纯度可达99%以上,并且可将21-丙酸酯含量控制在0.5%以下。

1. 一种17-丙酸酯的合成方法,其特征在于合成路线如下:



2. 如权利要求1所述的一种17-丙酸酯的合成方法,以Kg和L计,其特征在于包括以下步骤:

1) 将11-16L二氯甲烷、4-5L二甲基亚砷添加到环酯水解反应罐中,在氮气保护和搅拌条件下,加入0.8-1.2Kg如(I)所示的倍他环氧化物,控制温度30~35℃,加入0.1-0.2Kg对甲苯磺酸、0.6-1.0L原丙酸三乙酯,搅拌溶解至清,保温反应,用层析控制终点;

2) 稀硫酸溶液配制:将0.09-0.11L硫酸加入到0.14-0.16L水中,配得稀硫酸溶液;

3) 反应完全后于20~30℃下加入稀硫酸溶液和0.78-0.86Kg丙酮,在30~40℃下保温水解反应,用层析控制终点;

4) 在洗涤罐中加入水和二甲基亚砷,搅拌均匀,然后加入步骤3)反应完全的水解反应液,搅拌,静置,将下层有机层分至下方储罐,再将储罐中有机层转入浓缩罐,常压浓缩,再加入甲醇,冷却至常温,过滤得成品。

3. 如权利要求2所述的一种17-丙酸酯的合成方法,其特征在于,步骤1)中,保温温度为30-40℃,反应时间为1-1.5h。

4. 如权利要求2或3所述的一种17-丙酸酯的合成方法,其特征在于,步骤1)和步骤3)中,用层析控制终点时所用的展开剂为体积比为1:1.5-2.5的二氯甲烷和醋酸乙酯。

5. 如权利要求2所述的一种17-丙酸酯的合成方法,其特征在于,步骤3)中,水解反应时间为2-2.5h。

6. 如权利要求2所述的一种17-丙酸酯的合成方法,其特征在于,步骤4)中,水的加入量为17-18L,二甲基亚砷的加入量为0.40-0.42L二甲基亚砷。

7. 如权利要求2或6所述的一种17-丙酸酯的合成方法,其特征在于,步骤4)中,搅拌时间为15-20min,静置时间为30-40min。

8. 如权利要求2或6所述的一种17-丙酸酯的合成方法,其特征在于,步骤4)中,常压浓缩至1.5-2.5L体积,再加入1.5-2.5L甲醇。

## 一种17-丙酸酯的合成方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成领域,尤其涉及一种17-丙酸酯的合成方法。

## 背景技术

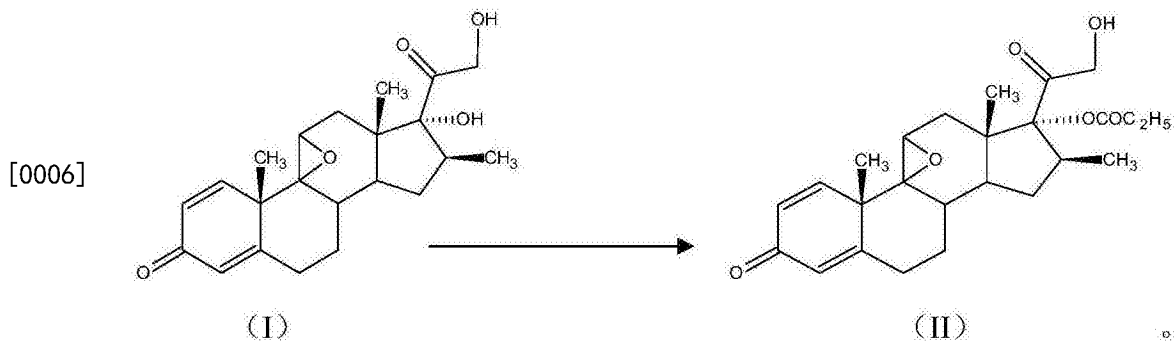
[0002] 丙酸倍氯米松系强效外用糖皮质激素类药,具有抗炎、抗过敏和止痒等作用,能抑制支气管渗出物,消除支气管粘膜肿胀,解除支气管痉挛。对皮肤血管收缩作用远比氢化可的松强。

[0003] 17-丙酸酯是合成倍他米松双丙酸酯、丙酸倍氯米松等产品生产过程中的一种重要中间体。该中间体对杂质的要求较高,对后续产品的质量影响很大,长期以来合成的收率偏低,为了在提高产品质量的同时保持较好的收率,需要摸索一种经济可行的合成工艺方法。

## 发明内容

[0004] 为了解决上述技术问题,本发明提供了一种17-丙酸酯的合成方法,本发明所制得的17-丙酸酯收率可达112%以上,已接近理论收率,纯度可达99%以上,并且可将21-丙酸酯含量控制在0.5%以下。

[0005] 本发明的具体技术方案为:一种17-丙酸酯的合成方法,合成路线如下:



[0007] 具体地,17-丙酸酯的合成方法,以Kg和L计,包括以下步骤:

[0008] 1) 将11-16L二氯甲烷、4-5L二甲基亚砷添加到环酯水解反应罐中,在氮气保护和搅拌条件下,加入0.8-1.2Kg如(I)所示的倍他环氧化物,控制温度30~35℃,加入0.1-0.2Kg对甲苯磺酸(催化剂)、0.6-1.0L原丙酸三乙酯,搅拌溶解至清,保温反应,用层析控制终点。

[0009] 2) 稀硫酸溶液配制:将0.09-0.11L硫酸加入到0.14-0.16L水中,配得稀硫酸溶液。

[0010] 3) 反应完全后于20~30℃下加入稀硫酸溶液和0.78-0.86Kg丙酮,在30~40℃下保温水解反应,用层析控制终点。

[0011] 在发明中,添加稀硫酸溶液的目的是为了进行水解反应。

[0012] 4) 在洗涤罐中加入水和二甲基亚砷,搅拌均匀,然后加入步骤3)反应完全的水解反应液,搅拌,静置,将下层有机层分至下方储罐,再将储罐中有机层转入浓缩罐,常压浓缩,再加入甲醇,冷却至常温,过滤得成品。

[0013] 在现有技术中,17-丙酸酯的合成均是以水或者醚类、酯类等有机液体为溶剂,其

缺点是：在合成反应中，生成的杂质21-位上的丙酸酯过大，在1.5%左右。

[0014] 本发明独创性首次采用二氯甲烷为溶剂，本发明团队发现，采用二氯甲烷为溶剂，具有以下二点优势：

[0015] 1、采用二氯甲烷为主要溶剂，使得后处理采用水洗代替原来水析工艺。操作简便，实现了溶剂的回收，降低了成本，大大减少了废水的排放。

[0016] 2、水解反应采用酸水与二氯甲烷不互溶，降低了二氯甲烷料液中的酸浓度，利用二甲基亚砷的特性，使得部分酸水进入二氯甲烷体系中，达到控制产生21-丙酸酯杂质的目的，21-丙酸酯杂质含量从原来1.5%降到0.5%以下，据本发明团队所知现有技术中21-丙酸酯含量最低也只能控制在0.9%左右。

[0017] 作为优选，步骤1)中，保温温度为30-40℃，反应时间为1-1.5h。

[0018] 作为优选，步骤1)和步骤3)中，用层析控制终点时所用的展开剂为体积比为1:1.5-2.5的二氯甲烷和醋酸乙酯。

[0019] 作为优选，步骤3)中，水解反应时间为2-2.5h。

[0020] 作为优选，步骤4)中，水的加入量为17-18L，二甲基亚砷的加入量为0.40-0.42L二甲基亚砷。

[0021] 作为优选，步骤4)中，搅拌时间为15-20min，静置时间为30-40min。

[0022] 作为优选，步骤4)中，常压浓缩至1.5-2.5L体积，再加入1.5-2.5L甲醇。

[0023] 与现有技术对比，本发明的有益效果是：

[0024] 1. 本发明以二氯甲烷为主要溶剂，能够将杂质21-丙酸酯的含量控制在0.5%以下。

[0025] 2. 本发明收率高，所得产物纯度高。

### 具体实施方式

[0026] 下面结合实施例对本发明作进一步的描述。

#### [0027] 实施例1

[0028] 1) 将13.5L二氯甲烷、4.5L二甲基亚砷拉入环酯水解反应罐中，开氮气、开搅拌，加入1Kg倍他环氧化物，控制温度33℃，加入0.15Kg对甲苯磺酸、0.8L原丙酸三乙酯，搅拌溶解至清，保温35℃反应1.25小时，用层析控制终点(展开剂：二氯甲烷：醋酸乙酯=1:2)。

[0029] 2) 硫酸溶液配制：将0.1L硫酸加入0.15L水中，配成稀硫酸溶液。

[0030] 3) 反应完全后于25℃下加入已提前配好的稀硫酸溶液和0.82Kg丙酮，保温35℃进行水解反应2.25小时，用层析控制终点(展开剂：二氯甲烷：醋酸乙酯=1:2)。

[0031] 4) 在洗涤罐中拉入17.5L饮用水，加入0.41L二甲基亚砷，搅拌均匀，然后拉入上述反应完全的水解反应液，搅拌18分钟，静置35分钟，将下层有机层分至下方储罐，再将储罐中有机层拉入浓缩罐，常压浓缩至2L体积，再冲入2L甲醇，冷却至常温，过滤得成品。收率113.0% (理论收率113.5%)，纯度99.6%，并且将21-丙酸酯的含量控制在0.2%左右。

#### [0032] 实施例2

[0033] 1) 将16L二氯甲烷、5L二甲基亚砷拉入环酯水解反应罐中，开氮气、开搅拌，加入1.2Kg倍他环氧化物，控制温度35℃，加入0.2Kg对甲苯磺酸、1.0L原丙酸三乙酯，搅拌溶解至清，保温40℃反应1.0小时，用层析控制终点(展开剂：二氯甲烷：醋酸乙酯=1:2.5)。

[0034] 2) 硫酸溶液配制:将0.11L硫酸加入0.16L水中,配成稀硫酸溶液。

[0035] 3) 反应完全后于30℃下加入已提前配好的稀硫酸溶液和0.86Kg丙酮,保温40℃进行水解反应2.0小时,用层析控制终点(展开剂:二氯甲烷:醋酸乙酯=1:2.5)。

[0036] 4) 在洗涤罐中拉入18L饮用水,加入0.42L二甲基亚砷,搅拌均匀,然后拉入上述反应完全的水解反应液,搅拌20分钟,静置40分钟,将下层有机层分至下方储罐,再将储罐中有机层拉入浓缩罐,常压浓缩至2.5L体积,再冲入2.5L甲醇,冷却至常温,过滤得成品。

[0037] 实施例3

[0038] 1) 将11L二氯甲烷、4L二甲基亚砷拉入环酯水解反应罐中,开氮气、开搅拌,加入0.8Kg倍他环氧化物,控制温度30℃,加入0.1Kg对甲苯磺酸、0.6L原丙酸三乙酯,搅拌溶解至清,保温30℃反应1.5小时,用层析控制终点(展开剂:二氯甲烷:醋酸乙酯=1:1.5)。

[0039] 2) 硫酸溶液配制:将0.09L硫酸加入0.14L水中,配成稀硫酸溶液。

[0040] 3) 反应完全后于20℃下加入已提前配好的稀硫酸溶液和0.78Kg丙酮,保温30℃进行水解反应2.5小时,用层析控制终点(展开剂:二氯甲烷:醋酸乙酯=1:1.5)。

[0041] 4) 在洗涤罐中拉入17L饮用水,加入0.4L二甲基亚砷,搅拌均匀,然后拉入上述反应完全的水解反应液,搅拌15分钟,静置30分钟,将下层有机层分至下方储罐,再将储罐中有机层拉入浓缩罐,常压浓缩至1.5L体积,再冲入1.5L甲醇,冷却至常温,过滤得成品。

[0042] 本发明中所用原料、设备,若无特别说明,均为本领域的常用原料、设备;本发明中所用方法,若无特别说明,均为本领域的常规方法。

[0043] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例,并非对本发明作任何限制,凡是根据本发明技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、变更以及等效变换,均仍属于本发明技术方案的保护范围。