

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810016414.8

[51] Int. Cl.
C07J 71/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 8 日

[11] 公开号 CN 101279997A

[22] 申请日 2008.5.29

[21] 申请号 200810016414.8

[71] 申请人 鲁南制药集团股份有限公司

地址 276005 山东省临沂市红旗路 209 号

[72] 发明人 赵志全

权利要求书 3 页 说明书 5 页

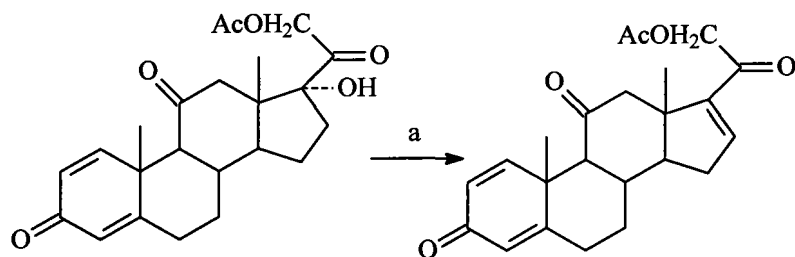
[54] 发明名称

布地奈德的一种新的制备方法

[57] 摘要

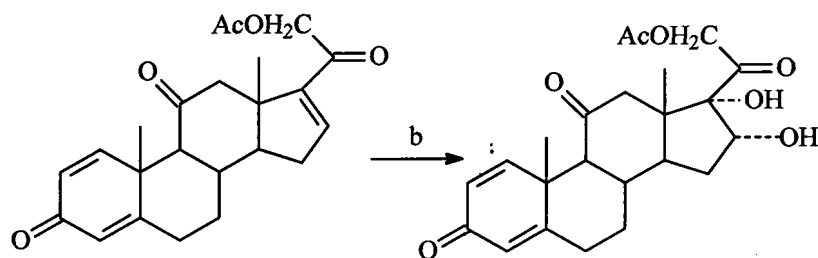
本发明属于医药合成领域，具体涉及一种布地奈德的新制备方法，经过反复试验研究简化了生产工艺路线，使产品收率大为提高，生产成本得到节约，并探索出最佳反应温度、反应时间、反应溶剂，反应条件易于实现并适合于工业化大生产的布地奈德的合成路线。

1. 一种布地奈德新的制备方法，它包含以下步骤：



I

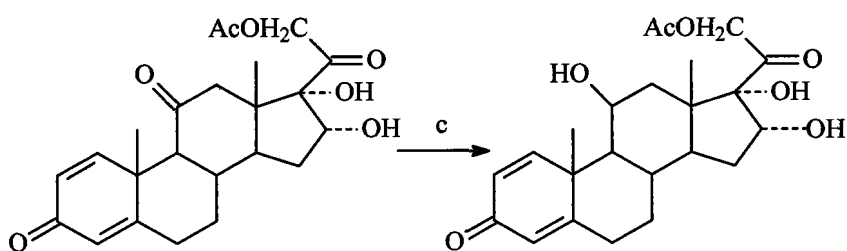
a. 醋酸泼尼松、有机溶剂、醋酐、5-磺基水杨酸依次加入反应瓶中，回流，冷却，放置过夜，调节PH值，再加入醋酸钾，加入反应瓶中反应，冷却，倒入冰水中，放置过夜，抽滤，水洗，干燥，重结晶，得中间体I。



I

II

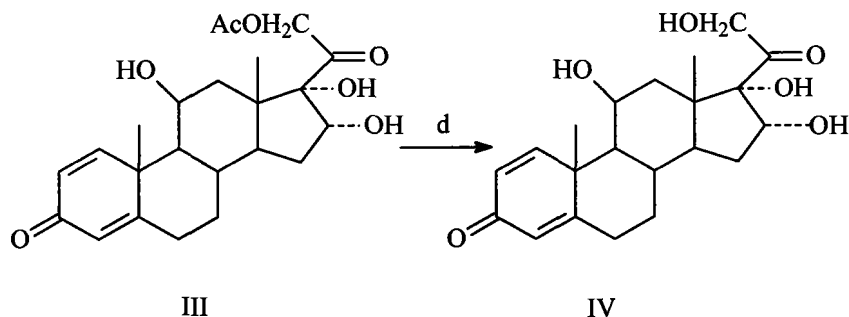
b. 把中间体 I 和有机溶剂加入反应瓶中，溶解，把混合液冷却，搅拌下加入氧化剂，控制反应温度搅拌，减压浓缩，得中间体 II。



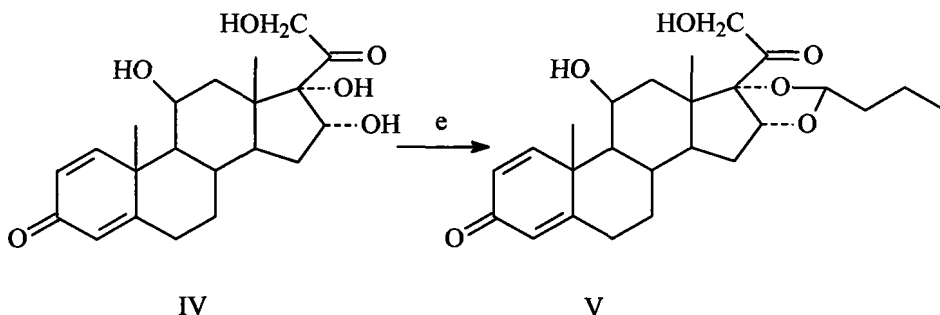
II

III

c. 中间体 II，加入有机溶剂中，加入四氢呋喃，在搅拌下加入还原剂，搅拌，控制反应温度，反应完毕，倾入饱和食盐水中，放置过夜，过滤，水洗，干燥得粗品，重结晶，得中间体 III。



d. 把中间体 III，乙醇加入反应瓶中，滴入碱液搅拌反应，反应完毕，调节 PH 值，减压浓缩，加水，放置过夜，抽滤，干燥，得中间体 IV 粗品，粗品重结晶，得中间体 IV。



e. 中间体 IV，加入到有机溶剂中，加入正丁醛，搅拌升温，缓慢滴加催化剂，控制反应温度搅拌，冷却，用碱性溶液洗至中性，干燥剂干燥过滤，滤液浓缩至干，得粗品，重结晶，放置过夜，抽滤，得化合物 V。

f. 把化合物 V 的粗品，先后用两种不同的有机溶剂重结晶，得化合物 V 精品。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 a 中反应有机溶剂为 DMF、乙醇、甲醇、丙酮、乙醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷中的一种或几种，重结晶溶剂为石油醚、氯仿、正己烷、甲醇、无水乙醚中的一种或几种。

3. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 a 中反应溶剂为 DMF。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 a 中冷却温度为 0-10℃，调节 PH 值为 6.0-7.0。

5. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 b 中的有机溶剂为乙醇、甲醇、丙酮、乙醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷中的一种或几种，冷却温度为 -10℃-0℃。

6. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 b 中氧化剂为过氧化氢。

7. 根据权利要求 6 所述的氧化剂，其特征在于步骤 b 中过氧化氢浓度为 60%、70%、80% 或 90% 中的一种。

8. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 c 中反应的有机溶剂为氯仿、石油醚、二氯甲烷、二氧六环、正己烷中的一种或几种。

9. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 c 中重结晶溶剂为甲醇：正己烷或氯

仿：石油醚中的一种。

10. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤c中还原剂为硼氢化钠、四氢铝锂中的一种。

11. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤d中所述的碱液为碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸钠中的一种。

12. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤d中调节PH值为6.0-7.0，重结晶溶剂为石油醚、氯仿、正己烷、甲醇、无水乙醚中的一种或几种。

13. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤e中反应溶剂为氯仿、石油醚、二氯甲烷、二氧六环、正己烷中的一种或几种。

14. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤e中催化剂为盐酸、硫酸、高氯酸、醋酸、对甲苯磺酸中的一种。

15. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤e中控制反应温度为26-40℃，冷却温度为0-10℃。

16. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤e中碱性洗液为碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸钠中的一种。

17. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤e中干燥剂为无水氯化钙、无水硫酸镁、无水硫酸钙或无水碳酸钾中的一种。

18. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤e中重结晶溶剂为甲醇：正己烷或氯仿：石油醚中的一种。

19. 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于步骤f中的有机溶剂选自石油醚、氯仿、正己烷、甲醇、二氯甲烷、四氯化碳、无水乙醚中的一种或几种。

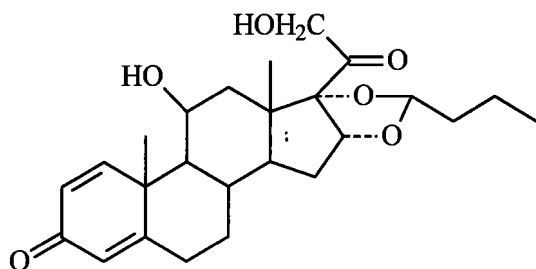
布地奈德的一种新的制备方法

技术领域

本发明属于医药合成领域，具体涉及抗哮喘药物布地奈德的一种新的制备方法。

背景技术

布地奈德由阿斯利康制药有限公司研发，在1981年上市，是一种具有很强消炎作用的乙缩醛类的糖皮质激素，其在同类药品中具有高效的局部抗炎作用，药效比丙酸倍氯米松和其他糖皮质激素明显强，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，是以气雾剂吸入治疗哮喘和喷雾于鼻腔治疗过敏反应的一线药物。布地奈德有R和S两种构型，其中R构型的药效优于S构型。布地奈德的结构式为(V)，



V

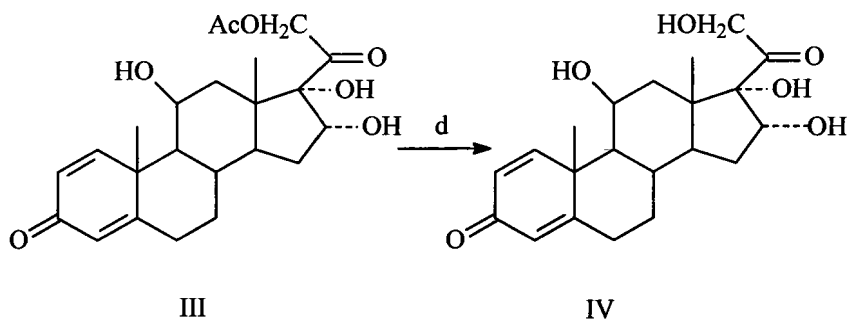
对于(V)的合成路线和工艺国内外已经有很多报道，归纳起来主要有半生物合成法和化学合成法两种合成路线。

在美国专利 US3536586 中，公开了以氢化可的松为起始物，采用菌种进行半生物合成法来合成布地奈德的方法，但半生物合成法由于氧化脱氢的产物复杂，常需连续多级逆流萃取分离，工艺复杂，技术和设备要求高，而且菌种的来源和筛选也很难在一段时间内由国内解决，工业化生产成本太高。

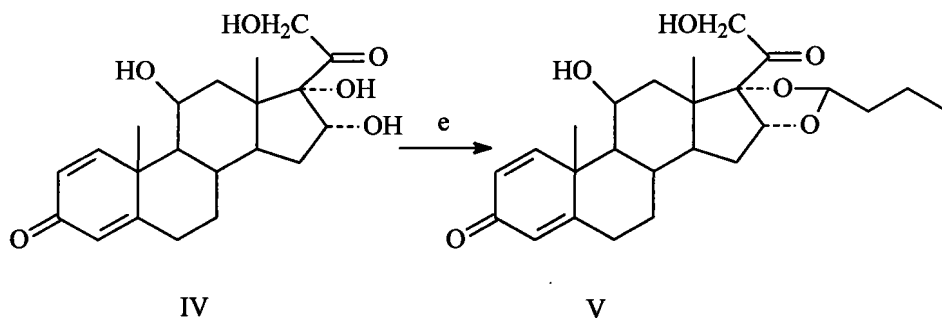
在欧洲专利 EP0164636 和美国专利 US3929768 中，公开了以醋酸泼尼松为起始原料制备布地奈德的化学合成方法和工艺路线，但普遍存在工业化工艺生产过程中对设备要求高、收率偏低、步骤繁琐、原材料价格昂贵且不易得、工业化生产成本太高的缺点。

发明内容

本发明的目的在于发明一种收率高，成本低，步骤简单，适合工业化大生产的布地奈德的新制备方法。



d. 把中间体 III, 乙醇加入反应瓶中, 滴入碱液搅拌反应, 反应完毕, 调节 PH 值, 减压浓缩, 加水, 放置过夜, 抽滤, 干燥, 得中间体 IV 粗品, 粗品重结晶, 得中间体 IV。



e. 中间体 IV, 加入到有机溶剂中, 加入正丁醛, 搅拌升温, 缓慢滴加催化剂, 控制反应温度搅拌, 冷却, 用碱性溶液洗至中性, 干燥剂干燥过滤, 滤液浓缩至干, 得粗品, 重结晶, 放置过夜, 抽滤, 得化合物 V。

f. 把化合物 V 的粗品, 先后用两种不同的有机溶剂重结晶, 得化合物 V 精品。

在以上的反应中步骤 a 中反应有机溶剂为 DMF、乙醇、甲醇、丙酮、乙醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷中的一种或几种, 优选为 DMF, 冷却温度为 0-10℃, 调节 PH 值为 6.0-7.0, 重结晶溶剂为石油醚、氯仿、正己烷、甲醇、无水乙醚中的一种或几种。步骤 b 中的有机溶剂为乙醇、甲醇、丙酮、乙醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷中的一种或几种, 冷却温度为 -10℃-0℃, 氧化剂为过氧化氢, 其中过氧化氢浓度为 60%、70%、80%或 90%中的一种。步骤 c 中反应的有机溶剂为氯仿、石油醚、二氯甲烷、二氧六环、正己烷中的一种或几种, 还原剂为硼氢化钠、四氢铝锂中的一种, 重结晶溶剂为甲醇: 正己烷或氯仿: 石油醚, 优选为甲醇: 正己烷 (1: 2) 或氯仿: 石油醚 (1: 1)。步骤 d 中所述的碱液为碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸钠中的一种, 调节的 PH 值为 6.0-7.0, 重结晶溶剂为石油醚、氯仿、正己烷、甲醇、无水乙醚中的一种或几种。步骤 e 中反应溶剂为氯仿、石油醚、二氯甲烷、二氧六环、正己烷中的一种或几种, 催化剂为盐酸、硫酸、高氯酸、醋酸、对甲苯磺酸中的一种, 控制反应温度为 26-40℃, 冷却温度为 0-10℃, 碱性洗液为碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸钠中的一种, 干燥剂为无水氯化钙、无水硫酸镁、无水硫酸钙或无水碳酸钾中的一种, 重结晶溶剂为甲醇: 正己烷或氯仿: 石油醚, 优选为甲醇: 正己烷 (1: 2) 或氯仿: 石油醚 (1:

3)。步骤 f 中的有机溶剂选自石油醚、氯仿、正己烷、甲醇、二氯甲烷、四氯化碳、无水乙醚中的一种或几种。

本发明中所述的 DMF 为 N, N-二甲基甲酰胺。

本发明在制备中间体 II 时进行了大胆的创新, 使用氧化剂过氧化氢氧化, 使收率有以前的使用高锰酸钾氧化时的 60% 稳步提高到 80%, 取得了很好的效果, 利于工业化生产推广。同时本发明创造性地把反应路线简化为 5 步, 并通过对反应温度、反应溶剂、PH 值的摸索找到最佳配比, 大大提高了产品收率。布地奈德存在 R 构型和 S 构型两种, 在一般的合成路线生成的产物中都存在着两种晶形, 本发明得到的最终产品中 R 构型的布地奈德含量高, 而且 R 构型比 S 构型的生物利用度高、药效好, 疗效更确切。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细说明, 但应理解本发明的范围并不仅限于此, 对本领域普通技术人员显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

实施例 1: 中间体 I 的制备

100g 醋酸泼尼松 (0.25mol)、1000ml DMF、200ml 醋酐, 10g 5-磺基水杨酸依次缓慢加入反应瓶中, 回流 8 小时, 冷却至 5℃ 以下, 倾入 15 升冰水中, 放置过夜, 用 NaOH 调节 PH 值到 6.0-7.0, 再加入 50g 醋酸钾, 加入反应瓶中, 氮气保护下于 100-105℃ 下反应 6-7 小时, 冷却, 倾入 8L 冰水中, 放置过夜, 抽滤, 水洗, 干燥, 得粗品 92g, 用氯仿重结晶, 得类白色结晶 76g, 收率 79.6%, mp207-209℃。

实施例 2: 中间体 II 的制备

50g 中间体 I (0.131mol), 3000ml 丙酮加入反应瓶中, 溶解, 把混合液冷却至 0℃ 以下, 搅拌下加入 80% H₂O₂ 100ml, 控制反应温度在 -10℃ 下搅拌 10 小时后, 减压浓缩得油状物 44g, 收率 80.8%。

实施例 3: 中间体 III 的制备

100g 中间体 II, 加入 500ml 的氯仿溶液中, 加入 200ml 四氢呋喃, 在搅拌下缓慢加入硼氢化钠 12g, 搅拌, 控制反应温度在 -5℃ 下反应 4 小时后, 反应完毕, 倾入饱和食盐水中, 放置过夜, 过滤, 水洗, 干燥, 得粗品 83g, 用 400ml 甲醇-正己烷 (1: 2) 溶液重结晶, 得类白色结晶 72g, 收率 71.7%, mp195-201℃。

实施例 4: 中间体 IV 的制备

100g 中间体 III (0.228mol), 1500ml 乙醇加入反应瓶中, 搅拌下滴入 10%碳酸钾溶液 500ml, 0℃下搅拌反应 12 小时, 反应完毕, 用盐酸调节 PH 值 6.5-7.5, 减压浓缩, 加入 1000ml 水中, 放置过夜, 抽滤, 干燥, 得中间体 IV 粗品 81g, 粗品用甲醇重结晶, 得白色结晶 66g, 收率 72.6%, mp223-229℃。

实施例 5: 布地奈德 V 的制备

中间体 IV50g, 加入到 500ml 二氯甲烷溶液中, 加入正丁醛 20ml, 搅拌升温到 35℃, 缓慢滴加高氯酸 7ml, 控制反应温度在 34-36℃下搅拌 5 小时, 冷却至 10℃以下, 用 10%K₂CO₃ 溶液洗至中性, 无水硫酸镁干燥过滤, 滤液浓缩至干, 得油状粗品, 将油状物溶于 100ml 氯仿溶液中, 搅拌下加入 300ml 石油醚, 放置过夜, 抽滤, 得白色固体 54g, 收率 98.4%。

实施例 6: 布地奈德 V 的精制

40g 布地奈德 V 的粗品, 先用 100ml 氯仿溶解, 搅拌下加入 400ml 正己烷, 放置析晶, 得白色晶体 28g, 收率 70%, mp222-232℃。