



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107778344 A

(43)申请公布日 2018.03.09

(21)申请号 201610768239.2

(22)申请日 2016.08.30

(71)申请人 天津太平洋制药有限公司
地址 300385 天津市西青区解放南路外环线17号桥

(72)发明人 宋德成

(51)Int.Cl.
C07J 71/00(2006.01)

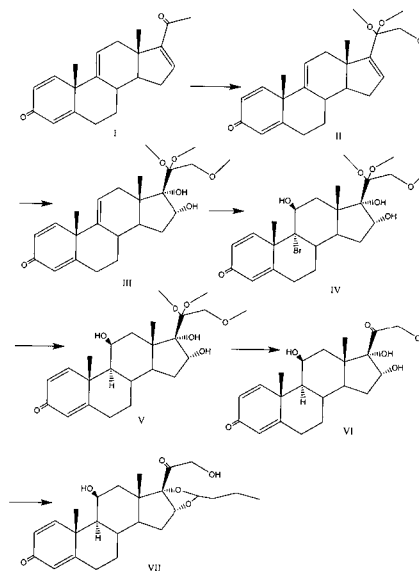
权利要求书3页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

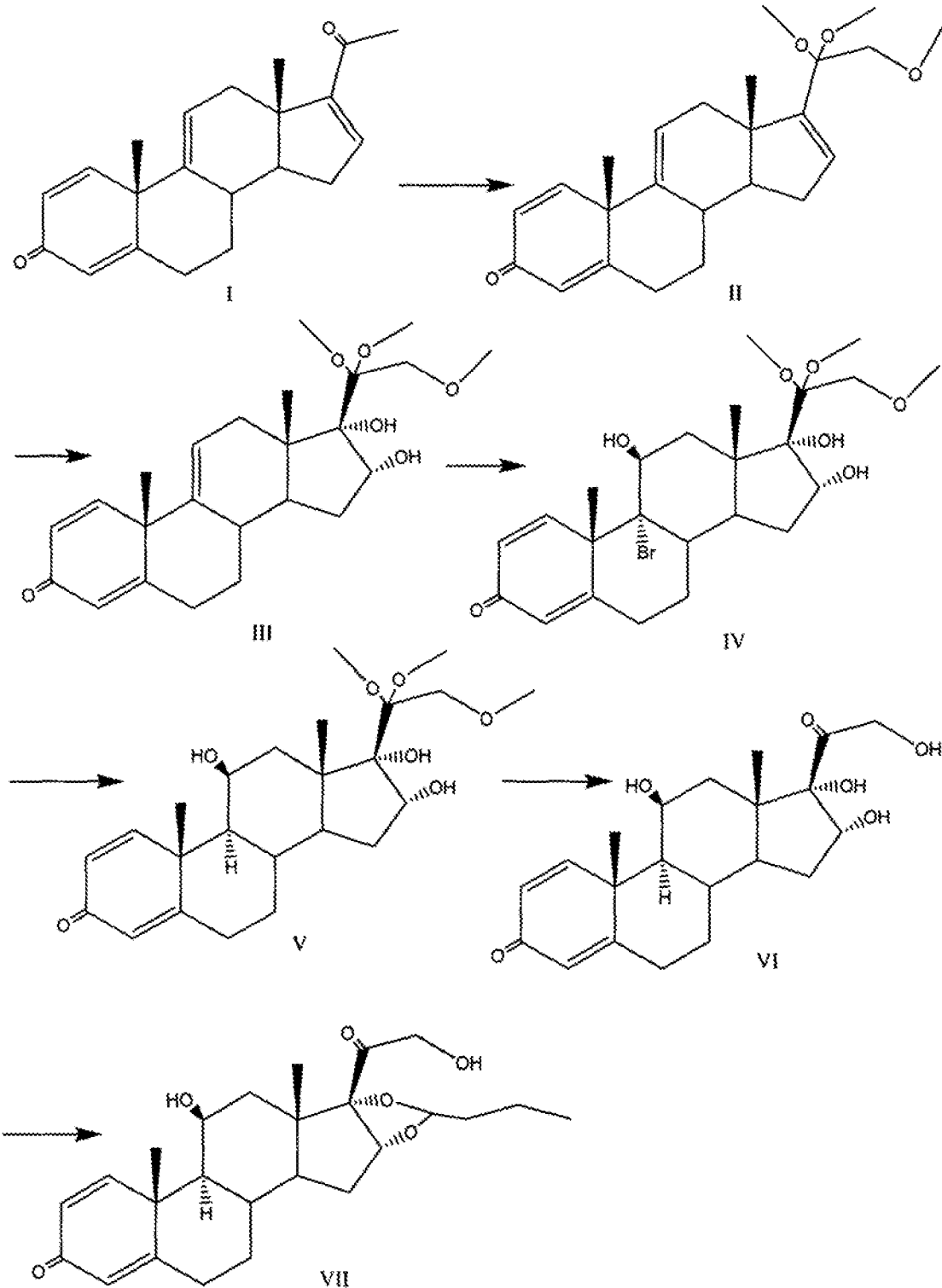
一种布地奈德的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种全新的制备布地奈德的合成路线,采用的原料更加廉价易得,反应原料羟基化后保护,再进行五元环双键的选择性氧化,六元环双键溴化,并还原除去溴原子,脱去保护基团,再与正丁醛反应,得布地奈德产品。反应过程容易操作,各步骤产率都较高,所获得产物纯度也更高,有效避免了副产物的生成,降低了生产成本,有利于工业化生产。



1. 一种布地奈德的合成方法,其特征在于,包括以下合成路线:



2. 根据权利要求1所述布地奈德的制备方法,其特征在于:

步骤1), 在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ 温度下, 甲醇为溶剂, 于反应瓶中加入化合物I, 碱金属氢氧化物, 搅拌 $10\sim 30\text{min}$, 再加入高碘化合物, 自然升至室温反应 $6\sim 8$ 小时, 加入碘甲烷继续反应, 即得式II化合物;

步骤2), 式II化合物在酸性催化剂溶液中, 与过量高锰酸钾进行氧化反应, 得到式III

化合物；

步骤3), 式III化合物在醚类溶剂中, 高氯酸存在条件下, 与NBS反应, TLC监测反应, 得到式IV化合物；

步骤4), 在有机溶剂中, 加入式IV化合物, 30~50℃条件下, 以兰尼镍催化脱溴, TLC监测反应, 得到式V化合物；

步骤5), 室温下, 式V化合物在有机溶剂中与酸反应, TLC监测反应, 制备获得式VI化合物；

步骤6), 冰水浴条件下, 将式VI化合物溶于有机溶剂中, 以高氯酸作为催化剂, 同时加入正丁醛, 控制反应温度在-5~5℃, TLC监测反应, 待反应结束, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 分液, 水洗, 保留有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 氯仿-甲醇混合溶液重结晶, 得化合物VII, 即布地奈德。

3. 根据权利要求2所述布地奈德的制备方法, 其特征在于: 步骤1) 中, 反应瓶置于冰水浴中控制低温; 碱金属氢氧化物选自氢氧化钾、氢氧化钠; 高碘化合物选自二乙酸碘苯、三氟乙酸碘苯; 式I化合物: 碱金属氢氧化物: 高碘化合物: 碘甲烷摩尔比为1:5~8:1.2~2:6~10; 高碘化合物一次性加入后, 在避光条件下继续反应。

4. 根据权利要求2所述布地奈德的制备方法, 其特征在于: 步骤2) 中, 所述酸选自甲酸、乙酸, 溶剂为丙酮; TLC监测反应进程, 待反应完毕, 亚硫酸钠处理过量高锰酸钾。

5. 根据权利要求2所述布地奈德的制备方法, 其特征在于: 步骤3) 中, 所述醚类溶剂选自四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环; 式III化合物: 高氯酸: NBS摩尔比为1:1.2~1.5:1~2; 反应在冰水浴控温下进行, 温度控制在-10~0℃。

6. 根据权利要求2所述布地奈德的制备方法, 其特征在于: 步骤4) 中, 有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷; 兰尼镍用量是式IV化合物重量的10~15%倍。

7. 根据权利要求2所述布地奈德的制备方法, 其特征在于: 步骤5) 中, 有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃; 酸选自硫酸、对甲苯磺酸、醋酸, 式V化合物: 酸摩尔比为1:2~5。

8. 根据权利要求2所述布地奈德的制备方法, 其特征在于: 步骤6) 中, 所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿, 高氯酸为70%高氯酸溶液, 用量相当于约10摩尔量的式VI化合物; 式VI化合物: 正丁醛摩尔比为1:1.1~2。

9. 根据权利要求1所述布地奈德的制备方法, 其特征在于包含以下步骤:

步骤1), 在-5~5℃温度下, 甲醇为溶剂, 反应瓶置于冰水浴中控制低温, 于反应瓶中加入1当量化合物I, 5~8当量碱金属氢氧化物, 搅拌10~30min, 避光条件下, 一次性加入1.2~2当量高碘化合物, 自然升至室温反应6-8小时, TLC监测反应进程, 加入6~10当量碘甲烷, 待反应结束后, 减压除去溶剂, 以乙酸乙酯和水进行萃取, 有机相水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 即得式II化合物;

其中, 碱金属氢氧化物选自氢氧化钾、氢氧化钠; 高碘化合物选自二乙酸碘苯、三氟乙酸碘苯;

步骤2), 丙酮作为溶剂, 加入1当量式II化合物, 降温至-5~5℃, 加入4当量酸性催化剂与1.5~2当量高锰酸钾进行氧化反应, TLC监测反应进程, 待反应完毕, 亚硫酸钠处理过量高锰酸钾, 过滤, 丙酮洗涤, 活性炭脱色, 过滤, 减压除去溶剂, 纯水重结晶, 得到式III化合

物；

其中,所述酸选自甲酸、乙酸；

步骤3),反应在冰水浴控温下进行,温度控制在 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$,1当量式III化合物在醚类溶剂中,1.5~2当量高氯酸存在条件下,与1~2当量NBS反应,TLC监测反应,亚硫酸钠处理过量高氯酸,分液,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,甲醇与氯仿混合溶剂重结晶,得到式IV化合物；

所述醚类溶剂选自四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环；

步骤4),在有机溶剂中,加入1重量份的式IV化合物, $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 条件下,加入10~15%重量份的兰尼镍催化脱溴,TLC监测反应,待反应结束,用硅藻土过滤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,得到式V化合物；其中,有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷；

步骤5),室温下,在有机溶剂中,加入1当量式V化合物,2~5当量酸反应,TLC监测反应,待反应结束,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,获得式VI化合物；其中,有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃；酸选自硫酸、对甲苯磺酸、醋酸；

步骤6),冰水浴条件下,将1当量式VI化合物溶于有机溶剂中,加入浓度为70%的高氯酸约10当量作为催化剂,同时加入1.1~2当量的正丁醛,控制反应温度在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$,TLC监测反应,待反应结束,加入饱和碳酸氢钠溶液中和,分液,水洗,保留有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压除去有机溶剂,所得固体以氯仿-甲醇重结晶,得化合物VII,即布地奈德；其中,所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿。

一种布地奈德的制备方法

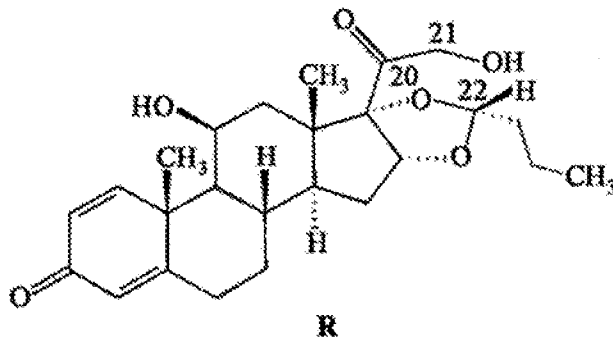
技术领域

[0001] 本申请涉及一种糖皮质激素类哮喘治疗药物布地奈德的制备方法。

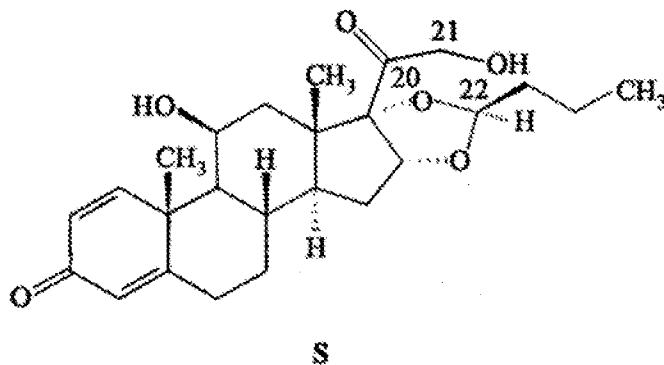
背景技术

[0002] 布地奈德是一种新型的吸入式糖皮质激素类哮喘治疗药,属于肾上腺皮质激素类药物。布地奈德最早在1981年由阿斯利康制药公司研发上市,是一种非卤化糖皮质激素,具有很强的局部抗炎作用,能抑制早期的支气管痉挛及晚期的变态反应,是治疗过敏性哮喘的重要药物之一。其同类药物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。

[0003] 布地奈德(Budesonide),化学名:16 α ,17 α -22R,S-丙基亚甲基二氧-孕甾-1,4-二烯-11 β ,21-二羟基-3,20-二酮(16 α (R),17-(Butylidenebis(oxy))-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione),CSA登记号:51333-22-3。



[0004]



[0005] 布地奈德有R和S两种构型,其中R构型的抗炎效果要比S构型的高2~3倍,其他药代动力学特性也较佳。对于布地奈德的合成路线和工艺,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。

[0006] 为解决上述技术问题,本申请提供一种新的制备布地奈德的方法,其采用更加廉价易得的反应原料,经多个合成步骤,获得了一种总产率相对更高的布地奈德制备方法。并且,所述方法操作简单,生产成本更低,更适合工业化生产。

发明内容

[0007] 本发明要解决的技术问题是针对现有技术中,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。

[0008] 为了解决上述技术问题,本发明提供的技术方案包含以下步骤:

[0009] 步骤1),在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ 温度下,甲醇为溶剂,于反应瓶中加入化合物I,碱金属氢氧化物,搅拌 $10\sim 30\text{min}$,再加入高碘化合物,自然升至室温反应 $6\sim 8$ 小时,加入碘甲烷继续反应,即得式II化合物;

[0010] 进一步的,反应瓶置于冰水浴中控制低温;碱金属氢氧化物选自氢氧化钾、氢氧化钠;高碘化合物选自二乙酸碘苯、三氟乙酸碘苯;式I化合物:碱金属氢氧化物:高碘化合物:碘甲烷摩尔比为 $1:5\sim 8:1.2\sim 2:6\sim 10$;高碘化合物一次性加入后,在避光条件下继续反应;

[0011] 步骤2),式II化合物在酸性催化剂溶液中,与过量高锰酸钾进行氧化反应,得到式III化合物;

[0012] 进一步的,所述酸选自甲酸、乙酸,溶剂为丙酮;TLC监测反应进程,待反应完毕,亚硫酸钠处理过量高锰酸钾;

[0013] 步骤3),式III化合物在醚类溶剂中,高氯酸存在条件下,与NBS反应,TLC监测反应,得到式IV化合物;

[0014] 进一步的,所述醚类溶剂选自四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环;式III化合物:高氯酸:NBS摩尔比为 $1:1.2\sim 1.5:1\sim 2$;反应在冰水浴控温下进行,温度控制在 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$;

[0015] 步骤4),在有机溶剂中,加入式IV化合物, $30\sim 50^{\circ}\text{C}$ 条件下,以兰尼镍催化脱溴,TLC监测反应,得到式V化合物;其中,有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷;兰尼镍用量是式IV化合物重量的 $10\sim 15\%$ 倍;

[0016] 步骤5),室温下,式V化合物在有机溶剂中与酸反应,TLC监测反应,制备获得式VI化合物;其中,有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃;酸选自硫酸、对甲苯磺酸、醋酸,式V化合物:酸摩尔比为 $1:2\sim 5$;

[0017] 步骤6),冰水浴条件下,将式VI化合物溶于有机溶剂中,以高氯酸作为催化剂,同时加入正丁醛,控制反应温度在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$,TLC监测反应,待反应结束,加入饱和碳酸氢钠溶液中和,分液,水洗,保留有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压除去有机溶剂,氯仿-甲醇混合溶液重结晶,得化合物VII,即布地奈德;

[0018] 进一步的,所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿,高氯酸为 70% 高氯酸溶液,用量相当于约 10 摩尔量的式VI化合物;式VI化合物:正丁醛摩尔比为 $1:1.1\sim 2$ 。

[0019] 具体的,本申请所述制备方法包括以下步骤:

[0020] 步骤1),在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ 温度下,甲醇为溶剂,反应瓶置于冰水浴中控制低温,于反应瓶

中加入1当量化合物I,5~8当量碱金属氢氧化物,搅拌10~30min,避光条件下,一次性加入1.2~2当量高碘化合物,自然升至室温反应6~8小时,TLC监测反应进程,加入6~10当量碘甲烷,待反应结束后,减压除去溶剂,以乙酸乙酯和水进行萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,即得式II化合物;

[0021] 进一步的,碱金属氢氧化物选自氢氧化钾、氢氧化钠;高碘化合物选自二乙酸碘苯、三氟乙酸碘苯;

[0022] 步骤2),丙酮作为溶剂,加入1当量式II化合物,降温至-5~5℃,加入4当量酸性催化剂与1.5~2当量高锰酸钾进行氧化反应,TLC监测反应进程,待反应完毕,亚硫酸钠处理过量高锰酸钾,过滤,丙酮洗涤,活性炭脱色,过滤,减压除去溶剂,纯水重结晶,得到式III化合物;

[0023] 进一步的,所述酸选自甲酸、乙酸;

[0024] 步骤3),反应在冰水浴控温下进行,温度控制在-10~0℃,1当量式III化合物在醚类溶剂中,1.5~2当量高氯酸存在条件下,与1~2当量NBS反应,TLC监测反应,亚硫酸钠处理过量高氯酸,分液,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,甲醇与氯仿混合溶剂重结晶,得到式IV化合物;

[0025] 进一步的,所述醚类溶剂选自四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环;

[0026] 步骤4),在有机溶剂中,加入1重量份的式IV化合物,30~50℃条件下,加入10~15%重量份的兰尼镍催化脱溴,TLC监测反应,待反应结束,用硅藻土过滤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,得到式V化合物;其中,有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷;

[0027] 步骤5),室温下,在有机溶剂中,加入1当量式V化合物,2~5当量酸反应,TLC监测反应,待反应结束,减压除去溶剂,加入乙酸乙酯和水萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,获得式VI化合物;其中,有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃;酸选自硫酸、对甲苯磺酸、醋酸;

[0028] 步骤6),冰水浴条件下,将1当量式VI化合物溶于有机溶剂中,加入浓度为70%的高氯酸约10当量作为催化剂,同时加入1.1~2当量的正丁醛,控制反应温度在-5~5℃,TLC监测反应,待反应结束,加入饱和碳酸氢钠中和,分液,水洗,保留有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压除去有机溶剂,所得固体以氯仿-甲醇重结晶,得化合物VII,即布地奈德;其中,所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿。

[0029] 本发明的有益效果:

[0030] 本发明提供了一种全新的布地奈德合成路线,采用更廉价易得的反应原料,优化反应条件,副产物减少,使产品收率大为提高,生产成本得到节约,反应条件易于实现并适合于工业化大生产。

附图说明

[0031] 图1为布地奈德的合成路线。

具体实施方式

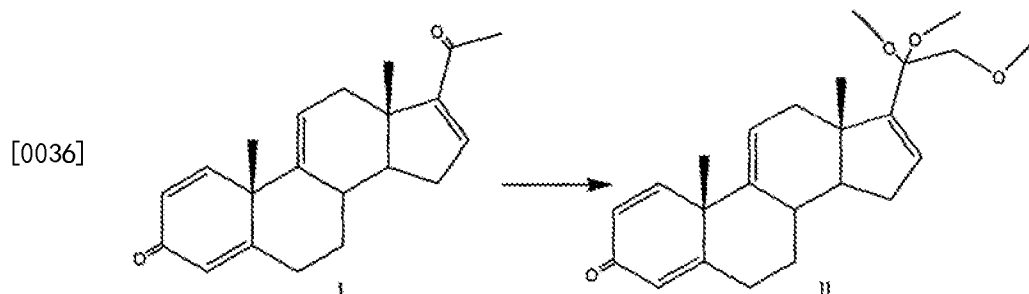
[0032] 本发明公开了一种布地奈德的制备方法,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。需要特别指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说

是显而易见的,它们都被视为包括在本发明,并且相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围的基础上对本文所述内容进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0033] 在本发明中,除非另有说明,否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。

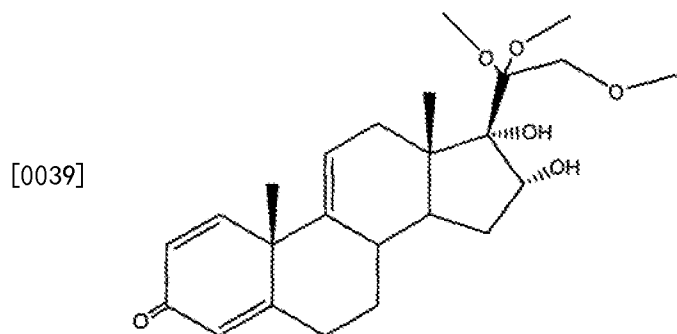
[0034] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0035] 实施例1:式II化合物的制备



[0037] 在 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ 温度下,100mL甲醇为溶剂,反应瓶置于冰水浴中控制低温,于反应瓶中加入5.4克(17.5mmol)化合物I,4.2克(105mmol)氢氧化钠,搅拌10~30min,避光条件下,一次性加入8.5克(26.3mmol)二乙酸碘苯,自然升至室温反应6~8小时,TLC监测反应进程,滴加20克(141mmol)碘甲烷,继续反应,待反应结束后,减压除去溶剂,以100mL乙酸乙酯和20mL水进行萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,得式II化合物6.3克(16.3mmol),产率为93%。

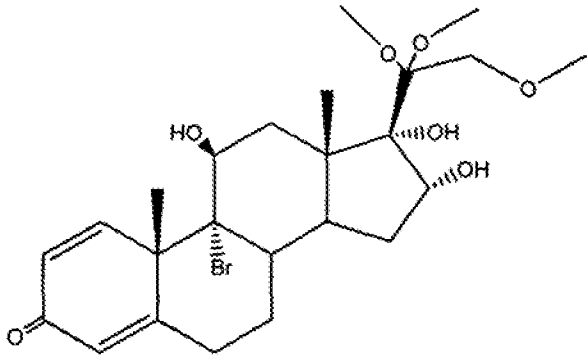
[0038] 实施例2:式III化合物的制备



[0040] 150mL丙酮作为溶剂,加入7.1克(18.4mmol)式II化合物,降温至 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$,加入2.8mL约3.4克(73.4mmol)甲酸作为催化剂,与5.2克(33.1mmol)高锰酸钾进行氧化反应,TLC监测反应进程,待反应完毕,亚硫酸钠饱和溶液处理过量高锰酸钾,过滤除去不溶性固体,丙酮洗涤,活性炭脱色,过滤除去固体,减压除去溶剂,纯水重结晶,得到式III化合物6.8克(16.2mmol),产率88%。

[0041] 实施例3:式IV化合物的制备

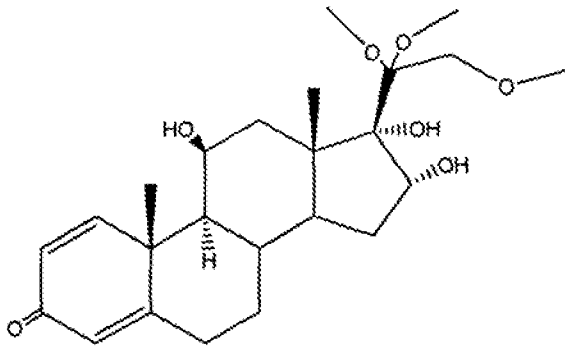
[0042]



[0043] 反应在冰水浴控温下进行,温度控制在 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$,将6.4克(15.3mmol)式III化合物在150mL四氢呋喃溶剂中,2.5克(24.5mmol)高氯酸存在条件下,与4.1克(23mmol)NBS反应,TLC监测反应,待反应结束,亚硫酸钠饱和溶液处理过量高氯酸,分液,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,甲醇与氯仿混合溶剂重结晶,得到式IV化合物7.6克(14.7mmol),产率96%。

[0044] 实施例4:式V化合物的制备

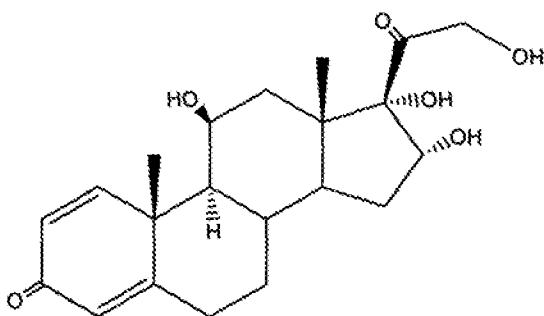
[0045]



[0046] 在150mL氯仿中,加入5.9克(11.4mmol)式IV化合物, 40°C 条件下,加入0.7克三氯化镍,TLC监测反应,待反应结束,用硅藻土过滤,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,硅胶柱层析,得到式V化合物4.1克(9.4mmol),产率82%。

[0047] 实施例5:式VI化合物的制备

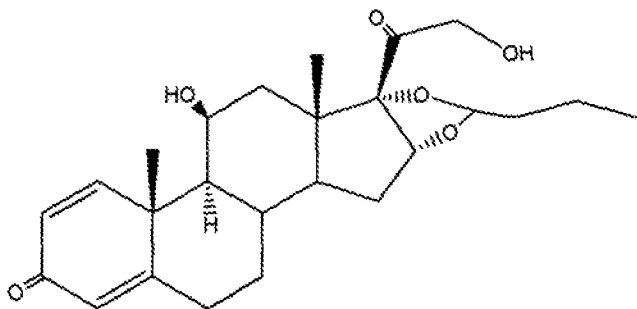
[0048]



[0049] 室温下,在100mL丙酮中,加入4.6克(10.6mmol)式V化合物,5.5克(32mmol)对甲苯磺酸反应,TLC监测反应,待反应结束,减压除去溶剂,加入100mL乙酸乙酯和20mL水萃取,有机相水洗,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,获得式VI化合物3.8克(10mmol),产率94%。

[0050] 实施例6:式VII化合物的制备

[0051]



[0052] 冰水浴条件下,将5.7克(15.1mmol)式VI化合物溶于150mL氯仿中,加入约21mL浓度为70%的高氯酸作为催化剂,同时加入1.4克(19.4mmol)正丁醛,控制反应温度在-5~5℃,TLC监测反应,待反应结束,加入饱和碳酸氢钠中和,分液,水洗,保留有机层,无水硫酸钠干燥,减压除去有机溶剂,所得固体以氯仿-甲醇(1:3v/v)重结晶,得化合物VII,即布地奈德6.2克(14.5mmol),产率96%,HPLC purity=97.28%,其中R构型布地奈德占比87%。

[0053] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

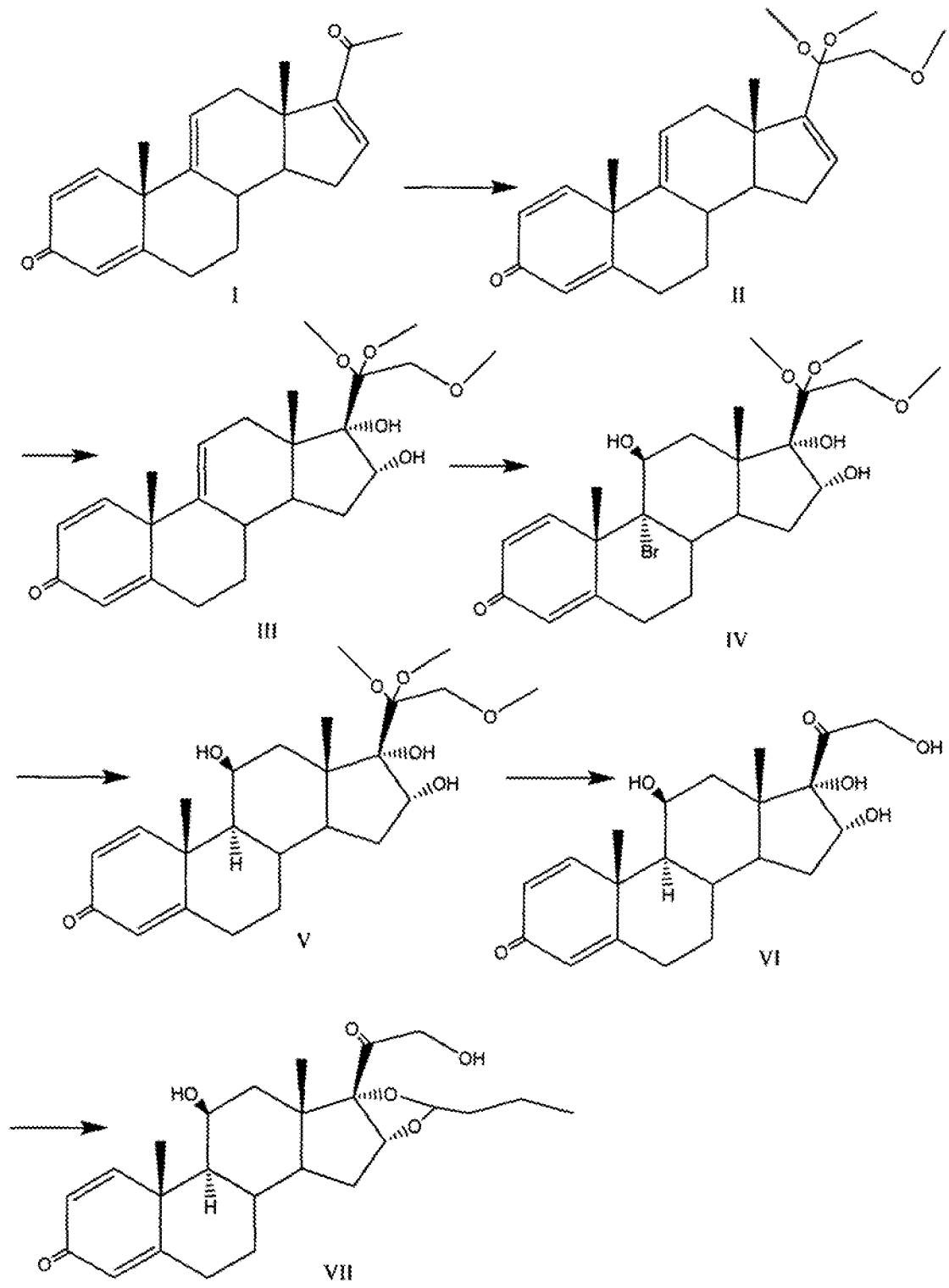


图1