



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105061549 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201510514227. 2

(22) 申请日 2015. 08. 20

(71) 申请人 上海信谊百路达药业有限公司

地址 200023 上海市黄浦区打浦路1号金玉
兰广场1708室

(72) 发明人 胡林森 肖志勇 蒋俊 刘斐
李丁

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司
31213

代理人 王巍

(51) Int. Cl.

C07J 71/00(2006. 01)

权利要求书3页 说明书11页

(54) 发明名称

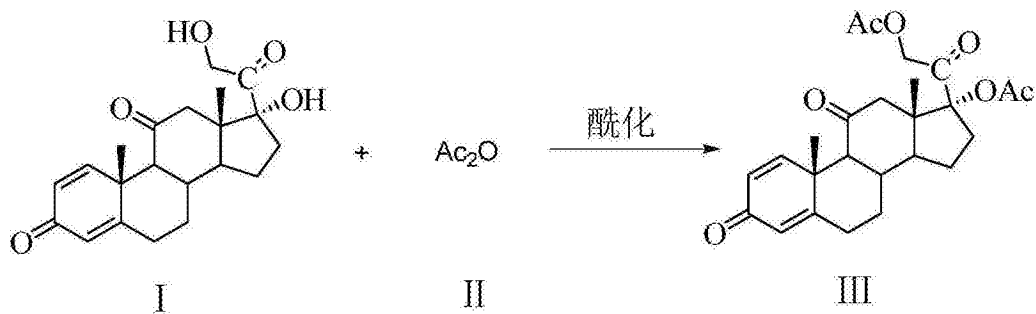
一种布地奈德的制备方法

(57) 摘要

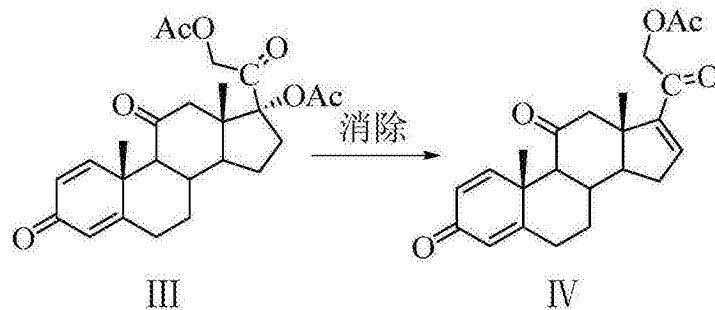
本发明公开一种布地奈德的制备方法。泼尼松 I 和醋酐 II 反应生成 17, 21- 二乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 III, III 于无水溶剂中脱酯得 21- 乙酰氧基 -1, 4, 16- 孕甾三烯 -3, 11, 20- 三酮 IV, IV 氧化得 16 α , 17 α - 二羟基 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 V, V 和正丁醛 VI 缩合得 16 α , 17 α -22(R, S) 丙基亚甲基二氧 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 VII, VII 还原得 16 α , 17 α -22(R, S) 丙基亚甲基二氧 -11 β - 羟基 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 20- 二酮 VIII, VIII 碱催化得布地奈德 IX。本发明方法适合工业化生产。

1. 一种布地奈德的制备方法,其特征在于,该方法包括下列步骤:

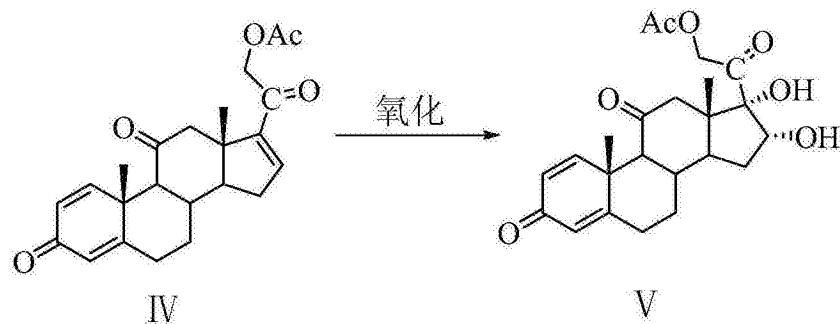
(1) 泼尼松 I 和醋酐 II 在溶剂中于碱催化下,经酰化反应生成 17, 21- 二乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 III, 所得粗品 III 直接用于下一步骤;



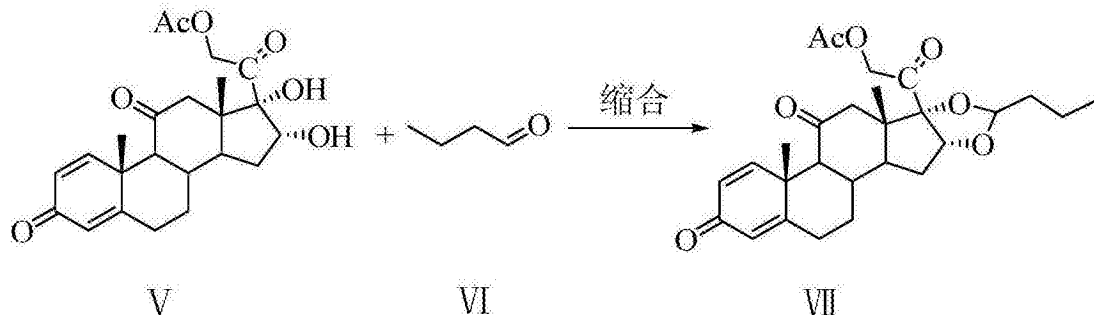
(2) 在碱或碱金属盐的催化下,化合物 III 于无水溶剂中经消除反应,脱脂后得 21- 乙酰氧基 -1, 4, 16- 孕甾三烯 -3, 11, 20- 三酮 IV, 所得粗品 IV 直接用于下一步骤;



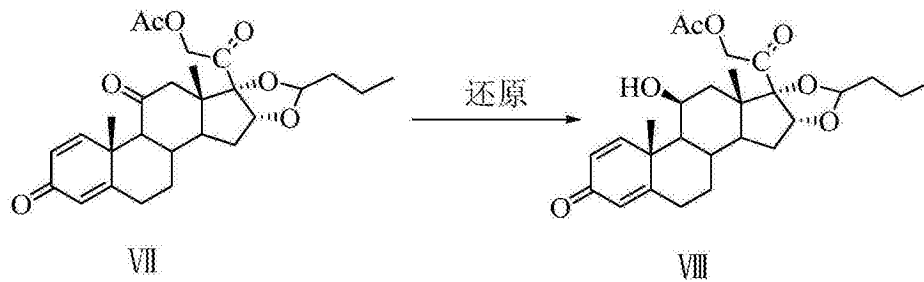
(3) 化合物 IV 于溶剂中在酸催化下,被氧化剂氧化,再精制得 16 α , 17 α - 二羟基 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 V;



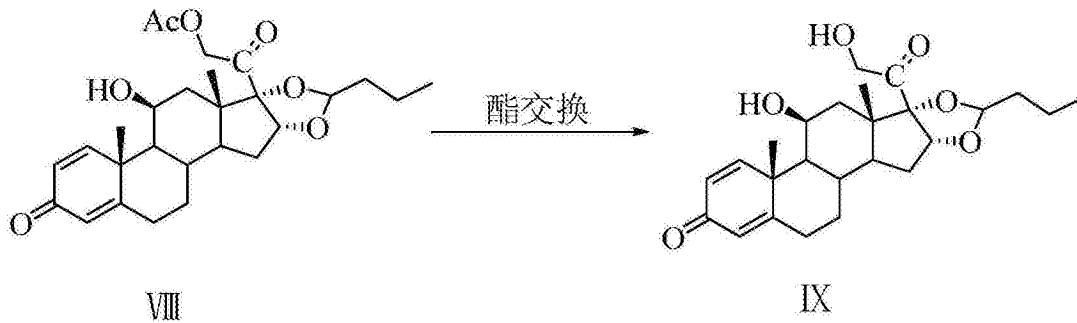
(4) 在酸催化下,化合物 V 和正丁醛 VI 在溶剂中缩合,再精制得 16 α , 17 α -22(R,S) 丙基亚甲基二氧 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 VII;



(5) 化合物 VII 在溶剂中被还原剂还原得 16 α , 17 α -22(R,S) 丙基亚甲基二氧 -11 β -羟基 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 20- 二酮 VIII, 所得粗品 VIII 直接用于下一步骤;



(6) 化合物VIII在碱催化下酯交换,再精制得布地奈德IX



2. 根据权利要求1所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)反应所用溶剂选自1,4-二氧六环、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或吡啶;所述碱选自吡啶、4-二甲氨基吡啶或N,N-二异丙基乙胺;反应温度为 $80^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$;反应时间为 $4\text{h} \sim 5\text{h}$;醋酐II和泼尼松I的摩尔比为 $2 \sim 4:1$;反应完毕,反应物倒入溶剂10倍体积的冰水中,静置固化 $2\text{h} \sim 3\text{h}$,抽滤,水洗滤饼,干燥至恒重得化合物III。

3. 根据权利要求1所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述碱或碱金属盐选自氢氧化钾、氢氧化钠、醋酸钾或醋酸钠;碱或碱金属盐与化合物III的摩尔比为 $1.5 \sim 3.5:1$,优选 $2.5 \sim 3:1$;所述无水溶剂选自无水1,4-二氧六环、无水二甲基甲酰胺或无水二甲基亚砜;反应温度为 $90^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$;反应时间为 $4\text{h} \sim 4.5\text{h}$;反应完毕,反应物倒入溶剂10倍体积的冰水中,静置 $2\text{h} \sim 3\text{h}$,抽滤,水洗滤饼,干燥至恒重得化合物IV。

4. 根据权利要求1所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)反应所用溶剂为有机溶剂和水的混合溶剂,二者体积比为 $10 \sim 5:1$,有机溶剂选自叔丁醇、丙酮、乙醚或四氢呋喃;所述酸选自对甲苯磺酸、甲酸、乙酸或三氟乙酸;所述氧化剂为高锰酸钾;高锰酸钾与化合物IV的摩尔比为 $1.3 \sim 1.5:1$;反应温度为 $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$;反应时间为5分钟 ~ 10 分钟;反应完毕,反应物用 $10\% \sim 15\%$ 的亚硫酸钠水溶液淬灭反应,过滤,母液蒸除有机溶剂,将析出的固体过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得化合物V的粗品;用甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙醚、异丙醚或甲基叔丁基醚精制得到化合物V的精制品。

5. 根据权利要求1所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,步骤(4)所述酸选自盐酸、硫酸、磷酸、高氯酸、对甲苯磺酸或甲磺酸;所用溶剂为醚类溶剂;正丁醛VI与化合物V的摩尔比为 $1.2 \sim 3:1$;反应温度为 $30^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$;反应时间为 $4.5\text{h} \sim 5\text{h}$;反应完毕,反应物先用溶剂体积 $2 \sim 3$ 倍的二氯甲烷稀释,再用 $10\% \sim 15\%$ 的碱液淬灭反应,所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾或碳酸氢钠;水洗反应物,水相再用二氯甲烷反萃取;合并所有有机相并浓缩至干,残留物用正庚烷、正己烷或环己烷中的一种或它们的混合物打浆,过滤,滤饼干燥至恒重得化合物VII的粗品;用甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮精制得化合物VII的精

制品。

6. 根据权利要求1所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述步骤(5)反应所用溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、异丙醚或四氢呋喃;所述还原剂选自硼氢化钠或四氢铝锂,还原剂与化合物VII的摩尔比为1.1~2:1;反应温度为0℃~5℃;反应完全后,加入适量水淬灭后,用二氯甲烷萃取3-4次,饱和食盐水洗涤有机相,浓缩至干得化合物VIII。

7. 根据权利要求1所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,所述步骤(6)反应所用溶剂选自1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇或叔丁醇;所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂,用溶剂配制成1~6N的浓度;碱化后反应液pH为8~9;反应温度为0℃~5℃;反应时间为3h~4h;反应完毕,反应物用20%~30%的冰乙酸中和至pH为7~7.5,浓缩至干,所得残留物用水打浆,过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得布地奈德IX的粗品;用甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮精制1-2次得布地奈德IX的精制品。

8. 根据权利要求5所述的一种布地奈德的制备方法,其特征在于,步骤(4)所述酸为高氯酸;所用溶剂为1,4-二氧六环或四氢呋喃;正丁醛VI与化合物V的摩尔比为2~2.5:1。

一种布地奈德的制备方法

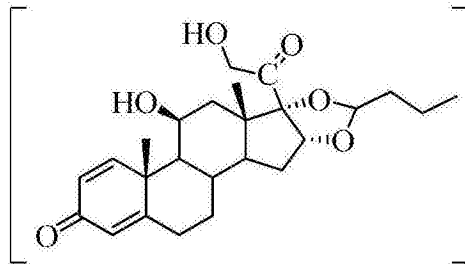
技术领域

[0001] 本发明涉及药物的制备方法,具体涉及一种布地奈德原料药的制备方法。

背景技术

[0002] 布地奈德的化学名称为:16 α , 17 α -22(R, S) 丙基亚甲基二氧-11 β , 21- 二羟基-1, 4- 孕甾二烯-3, 20- 二酮,其化学结构式为:

[0003]



[0004] 布地奈德由阿斯利康制药有限公司研发,于 1981 年上市。它是一种具有很强消炎作用的缩醛类的非卤化糖皮质激素药物,能抑制早期的支气管痉挛及晚期的变态反应。其抗炎活性为氢化可的松的 1000 倍,比丙酸倍氯米松和其他糖皮质激素强,作用时间长且很少产生肾上腺皮质激素类药物的全身性副作用,因而在同类药品中有较高的局部 / 系统作用比,更适于局部用药,具有使用剂量小、疗效高、副作用小的特点,尤其重要的是适用于儿童,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,R 构型药效优于 S 构型,欧洲药典对其比例要求是 S 构型为 41%~ 50%。

[0005] 布地奈德的合成路线和工艺国内外已有很多报道。WO 8705028, WO 9211280, CN 103724396, CN 103665093, CN 103694306, CN 102060906 等皆公开了制备 R- 布地奈德的拆分方法,但是,这些文献中没有叙述符合欧洲药典 R/S 构型比例要求的布地奈德的制备方法。EP 0164636, US 3929768, CN 103275168, CN 101717428 等报道了由 16 α - 羟基泼尼松龙与正丁醛缩合经一步反应制备布地奈德的方法,其中并未公开布地奈德重要中间体 16 α - 羟基泼尼松龙的制备方法。CN 101279997 报道了以醋酸泼尼松龙为原料,经消除、氧化、还原、酯交换、缩合等步骤制备布地奈德的方法, CN 101863952 公开了以氢化泼尼松龙为原料,经酰化、消除、氧化、酯交换、缩合等步骤制备布地奈德的方法。上述二种制备方法在制备部分中间体时,存在反应条件严苛,对设备要求高,操作繁琐,工时长,纯度不高,收率低等问题,从而造成环境污染大、成本较高,以及不利于工业化生产。

发明内容

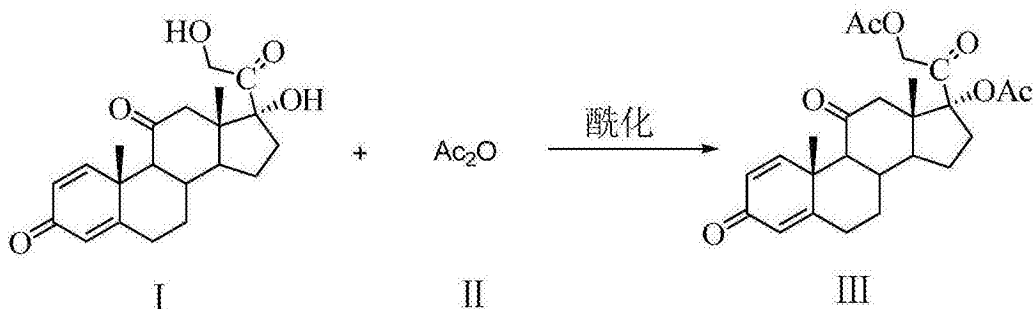
[0006] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,研究设计原料易得、反应条件温和、操作简单、周期短、收率高,易于工业化生产的布地奈德原料药的制备方法。

[0007] 本发明提供一种布地奈德的制备方法,该方法包括下列步骤:

[0008] (1) 泼尼松 (17, 21- 二羟基-1, 4- 孕甾二烯-3, 11, 20- 三酮) I 和醋酐 II 在溶剂

中于碱催化下,经酰化反应生成 17, 21- 二乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮III, 所得粗品III直接用于下一步骤;

[0009]



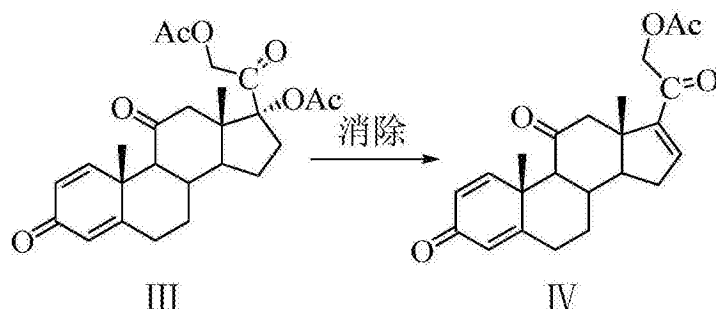
[0010] 反应所用溶剂选自 1, 4- 二氧六环、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或吡啶; 所述碱选自吡啶、4- 二甲氨基吡啶或 N, N- 二异丙基乙胺; 反应温度为 80℃ ~ 90℃; 搅拌反应 4h ~ 5h; 醋酐 II 和泼尼松 I 的摩尔比为 2 ~ 4:1。

[0011] 反应后处理方法: 反应物倒入溶剂 10 倍体积的冰水中, 静置固化 2h ~ 3h, 抽滤, 水洗滤饼, 干燥至恒重得化合物 III, 直接用于下一步骤。

[0012] 该步摩尔收率 $\geq 98\%$, HPLC 检测化合物 III 的化学纯度 $\geq 98\%$ 。

[0013] (2) 在碱或碱金属盐的催化下, 化合物 III 于无水溶剂中经消除反应得 21- 乙酰氧基 -1, 4, 16- 孕甾三烯 -3, 11, 20- 三酮 IV, 所得粗品 IV 直接用于下一步骤;

[0014]



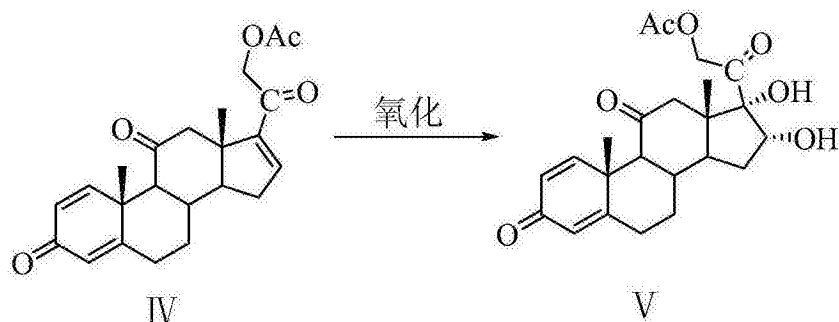
[0015] 所述碱或碱金属盐选自氢氧化钾、氢氧化钠、醋酸钾或醋酸钠; 碱或碱金属盐与化合物 III 的摩尔比为 1.5 ~ 3.5:1, 优选 2.5 ~ 3:1; 所述无水溶剂选自无水 1, 4- 二氧六环、无水二甲基甲酰胺或无水二甲基亚砜; 反应温度为 90℃ ~ 100℃; 反应时间为 4h ~ 4.5h。

[0016] 后处理方法: 反应物倒入溶剂 10 倍体积的冰水中, 静置 2h ~ 3h, 抽滤, 水洗滤饼, 干燥至恒重得化合物 IV, 直接用于下一步骤。

[0017] 该步摩尔收率 $\geq 95\%$, HPLC 检测化合物 IV 的化学纯度 $\geq 97\%$ 。

[0018] (3) 化合物 IV 于溶剂中在酸催化下, 被氧化剂氧化, 再精制得 16 α , 17 α - 二羟基 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 V;

[0019]



[0020] 反应所用溶剂为有机溶剂和水的混合溶剂,二者体积比为 10 ~ 5:1,有机溶剂选自叔丁醇、丙酮、乙醚或四氢呋喃;所述酸选自对甲苯磺酸、甲酸、乙酸或三氟乙酸;所述氧化剂为高锰酸钾;高锰酸钾与化合物IV的摩尔比为 1.3 ~ 1.5:1;反应温度为 0℃ ~ 10℃;反应时间为 5 分钟 ~ 10 分钟。

[0021] 后处理方法:反应物用 10% ~ 15% 的亚硫酸钠水溶液淬灭反应,过滤,母液蒸除有机溶剂,将析出的固体过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得化合物V的粗品。

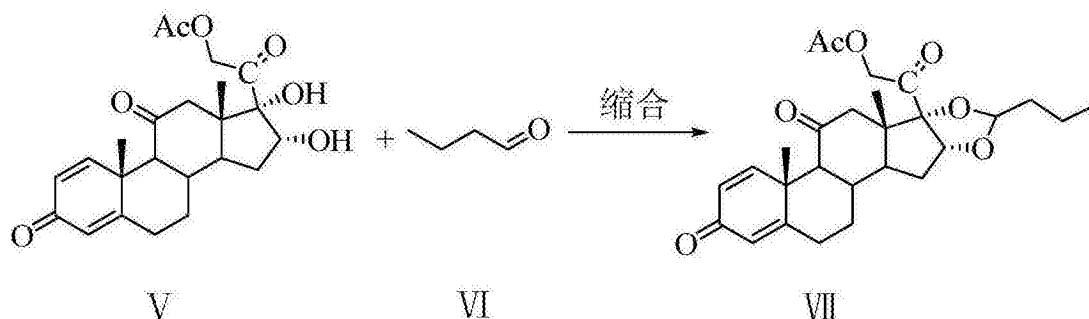
[0022] 精制方法:向化合物V的粗品中加入 10 ~ 15 倍重量的溶剂,加热至回流,蒸除溶剂至剩余 1/4 ~ 1/6 量溶剂,于 4℃ 冰箱静置 3h ~ 4h,过滤,滤饼于 60℃ ~ 65℃ 减压干燥得到化合物V的精制品,用于下一步骤。

[0023] 精制溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙醚、异丙醚或甲基叔丁基醚。

[0024] 该步摩尔收率 $\geq 85\%$, HPLC 检测化合物V的化学纯度 $\geq 98.5\%$ 。

[0025] (4) 在酸催化下,化合物V和正丁醛VI在溶剂中缩合,再精制得 16 α , 17 α -22(R,S) 丙基亚甲基二氧-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮VII;

[0026]



[0027] 所述酸选自盐酸、硫酸、磷酸、高氯酸、对甲苯磺酸或甲磺酸,优选高氯酸;所用溶剂为醚类溶剂,优选 1,4-二氧六环或四氢呋喃;正丁醛VI与化合物V的摩尔比为 1.2 ~ 3:1,优选 2 ~ 2.5:1;反应温度为 30℃ ~ 35℃;反应时间为 4.5h ~ 5h。

[0028] 后处理方法:反应物先用溶剂体积 2 ~ 3 倍的二氯甲烷稀释,再用 10% ~ 15% 的碱液淬灭反应,所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾或碳酸氢钠;水洗反应物,水相再用二氯甲烷反萃取;合并所有有机相并浓缩至干,残留物用正庚烷、正己烷或环己烷中的一种或它们的混合物打浆,过滤,滤饼干燥至恒重得化合物VII的粗品。

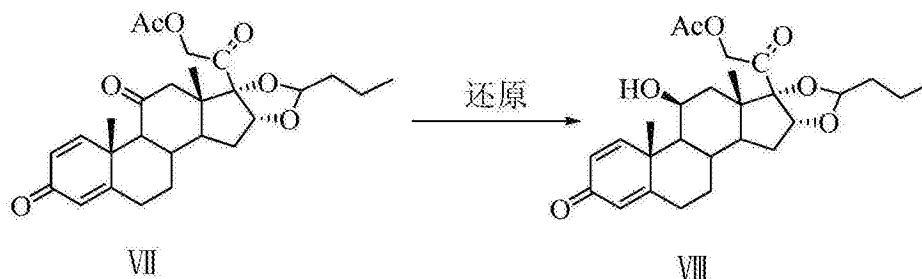
[0029] 精制方法:向化合物VII的粗品中加入 8 ~ 10 倍重量的溶剂,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余 1/3 ~ 1/5 量溶剂,于 4℃ 冰箱静置 3h ~ 4h,过滤,滤饼于 60℃ ~ 65℃ 减压干燥得到化合物VII的精制品,用于下一步骤。

[0030] 精制溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮。

[0031] 该步摩尔收率 $\geq 88\%$ ，HPLC 检测化合物VII的化学纯度 $\geq 98.5\%$ 。

[0032] (5) 化合物VII在溶剂中被还原剂还原得 16 α , 17 α -22(R,S) 丙基亚甲基二氧-11 β -羟基-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮VIII, 所得粗品VIII直接用于下一步骤；

[0033]

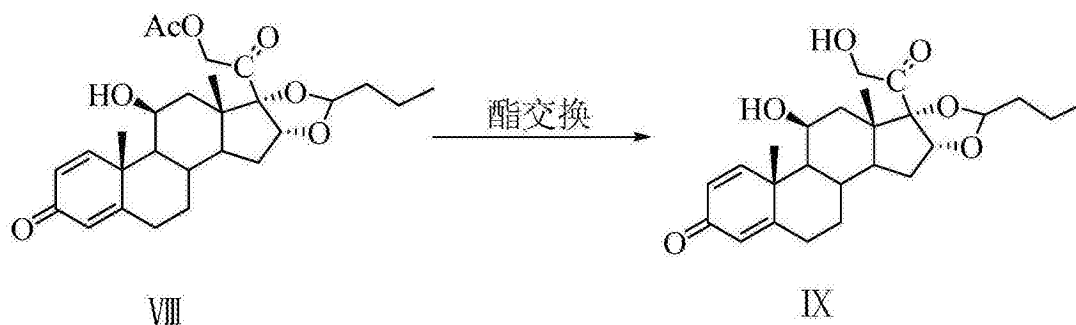


[0034] 反应所用溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、异丙醚或四氢呋喃；所述还原剂选自硼氢化钠或四氢铝锂，还原剂与化合物VII的摩尔比为 1.1 ~ 2:1；反应温度为 0 $^{\circ}\text{C}$ ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ ；反应完全后，加入适量水淬灭后，用二氯甲烷萃取 3-4 次，饱和食盐水洗涤有机相，浓缩至干得化合物VIII，直接用于下一步骤。

[0035] 该步摩尔收率 $\geq 96\%$ ，HPLC 检测化合物VIII的化学纯度 $\geq 97.5\%$ 。

[0036] (6) 化合物VIII在碱催化下酯交换，再精制得布地奈德IX。

[0037]



[0038] 反应所用溶剂选自 1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇或叔丁醇；所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂，用溶剂配制成 1 ~ 6N 的浓度；碱化后反应液 pH 为 8 ~ 9；反应温度为 0 $^{\circ}\text{C}$ ~ 5 $^{\circ}\text{C}$ ；反应时间为 3h ~ 4h。

[0039] 后处理方法：反应物用 20% ~ 30% 的冰乙酸中和至 pH 为 7 ~ 7.5，浓缩至干，所得残留物用水打浆，过滤，水洗滤饼，干燥至恒重得布地奈德IX的粗品。

[0040] 精制方法：精制溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮，向布地奈德IX的粗品中加入 8 ~ 10 倍重量的溶剂，加热回流至溶解，蒸除溶剂至剩余 1/3 ~ 1/5 量溶剂，于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱静置 3h ~ 4h，过滤，滤饼于 60 $^{\circ}\text{C}$ ~ 65 $^{\circ}\text{C}$ 减压干燥至恒重，同上重复精制一次得到布地奈德IX的精制品。

[0041] 精制溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或丙酮。

[0042] 该步摩尔收率 $\geq 80\%$ ，HPLC 检测化合物IX的化学纯度 $\geq 99.5\%$ 。

[0043] 所述合成路线从步骤 (1) ~ 步骤 (6) 的总摩尔收率 $\geq 53\%$ 。

[0044] 按照中国国家药品监督管理局 WS-457(X-405)-2001 颁布的检测方法对布地奈德精制品做 HPLC 检测分析：化学纯度 $\geq 99.5\%$ ，含量 99.5% ~ 101% (SIGMA 布地奈德标准

品做对照),其中R和S两种构型中S型异构体比例为43%~47%,完全符合上述质量标准要求。

[0045] 本发明方法的有益效果:

[0046] 本发明与现有发明专利 CN 101863952 和 CN 101279997 相比,后两者是在得到中间体 16 α -羟基泼尼松龙后,将其与正丁醛缩合生成布地奈德,而本发明是氧化反应所得产物 16 α ,17 α -二羟基-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮V和正丁醛缩合,生成 16 α ,17 α -22(R,S)丙基亚甲基二氧-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮VII,再经还原和酯交换得到布地奈德。本发明实验结果显示缩合后的化合物VII进行还原和酯交换反应,两个反应收率都有提高,杂质的种类和总量有所减少,从而有利于精制提纯和提高收率。

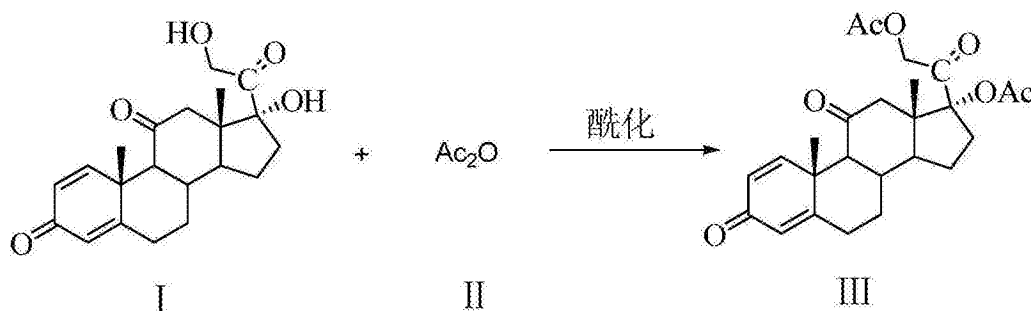
[0047] 本发明原料易得、反应条件温和、操作简单、周期短、收率高,宜于工业化生产,有较大的应用价值。

具体实施方式

[0048] 下面列举实施例以对本发明做详细描述,实施例以举例的方式给出,并不构成对本发明的限制。

[0049] 实施例 1:17,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮III的制备

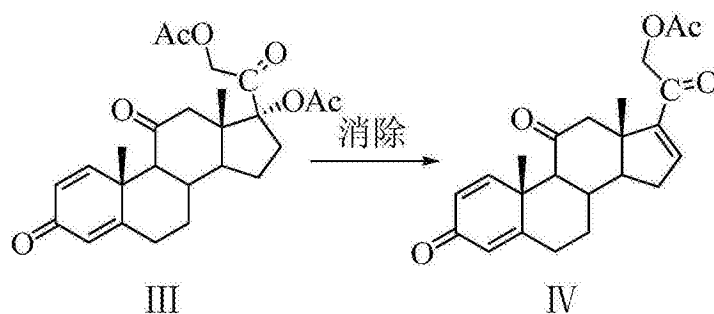
[0050]



[0051] 将泼尼松 200g(0.56mol) 和 1L 的吡啶加入 3L 三口圆底烧瓶中,搅拌溶清,加入醋酐 150mL,于 85 $^{\circ}$ C~90 $^{\circ}$ C 反应 2.5h, TLC 监测反应至反应完全。将反应物倒入 10L 的冰水中,静置固化 2.5h,抽滤,水洗滤饼,干燥至恒重得中间体化合物III 243g,白色固体,直接用于下一步骤。收率 98.4%, HPLC 检测化学纯度 98.2%。

[0052] 实施例 2:21-乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,11,20-三酮IV的制备

[0053]

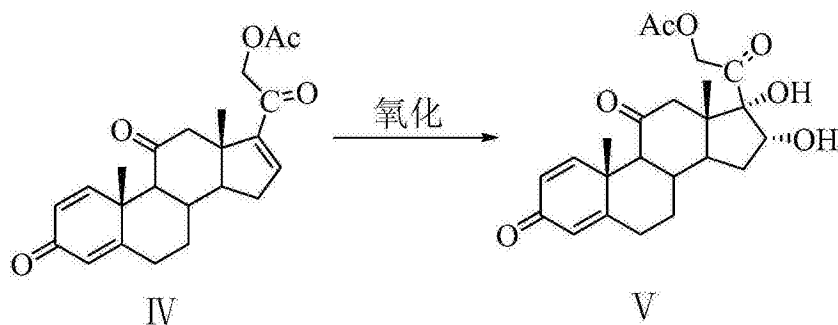


[0054] 将 17,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮III 240g(0.54mol) 和无水乙

酸钠 120g 及 1.5L 的 DMF 加入 3L 三口圆底烧瓶中, 氮气保护下, 于 95℃~100℃ 反应 4.5h, TLC 监测反应至反应完全。将反应物倒入 15L 的冰水中, 静置固化 3h, 抽滤, 水洗滤饼, 干燥至恒重得中间体化合物 IV 200g, 土黄色固体, 直接用于下一步骤。收率 96.4%, HPLC 检测化学纯度 97.8%。

[0055] 实施例 3: 16 α , 17 α -二羟基-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮 V 的制备

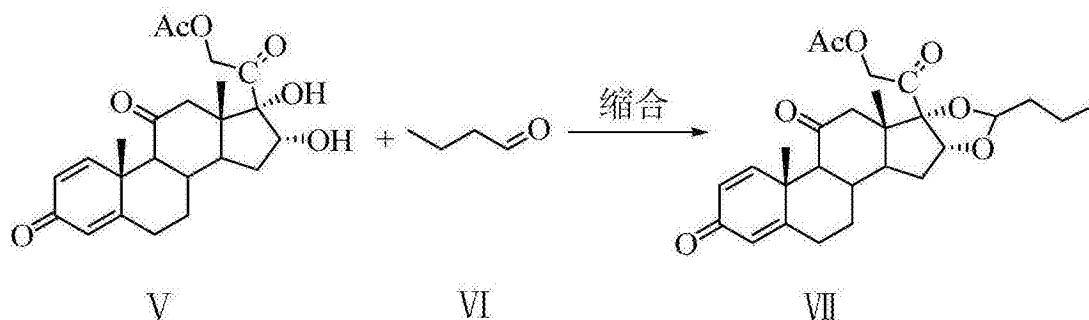
[0056]



[0057] 将 21-乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,11,20-三酮 IV 200g (0.52mol) 和 6L 的丙酮加入 10L 的不锈钢反应桶中, 搅拌溶清, 冰水浴控内温 0℃~5℃; 高锰酸钾 115g 先用 800mL 的水溶清, 冰水浴待内温 0℃~5℃ 时加入冰冻的丙酮 800mL 和冰冻的甲酸 50mL, 搅拌均匀; 将上述高锰酸钾溶液加入中间体化合物 IV 的丙酮溶液中, 于 0℃~5℃ 下快速搅拌反应 7 分钟, 用 15% 的亚硫酸钠水溶液 600mL 淬灭反应, 抽滤, 丙酮洗涤滤饼, 母液浓缩蒸除丙酮, 有固体析出, 过滤, 滤饼水洗, 干燥至恒重得中间体化合物 V 的粗品。向化合物 V 的粗品中加入 3L 丙酮, 加热至回流, 减压蒸除溶剂至剩余 1/4 量溶剂, 于 4℃ 冰箱静置 3h, 过滤, 滤饼于 60℃~65℃ 减压干燥得到化合物 V 的精制品 193g, 白色固体。收率 88.6%, HPLC 检测化学纯度 98.6%。

[0058] 实施例 4: 16 α , 17 α -22(R,S) 丙基亚甲基二氧-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮 VII 的制备

[0059]

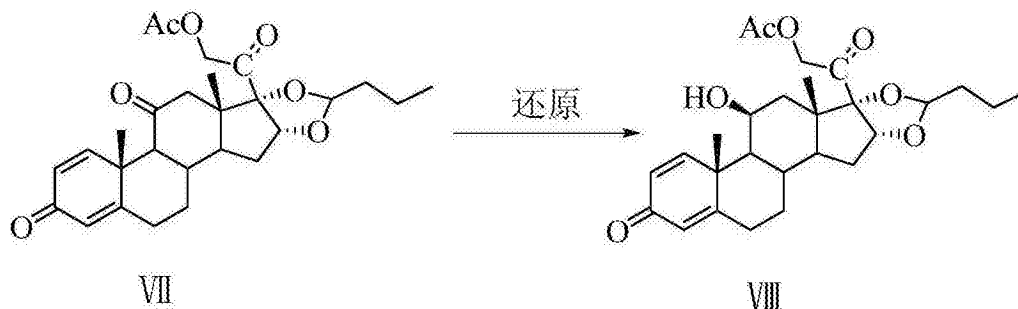


[0060] 3L 三口圆底烧瓶中加入 1,4-二氧六环 2L, 依次加入高氯酸 20mL 和正丁醛 75g, 搅拌 10 分钟, 最后加入 16 α , 17 α -二羟基-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮 V 190g (0.46mol), 于 30℃~35℃ 搅拌反应 5h, TLC 监测反应至反应完全。将 4L 的二氯甲烷加入至反应物中快速搅拌 5 分钟, 用 15% 碳酸钾溶液调 pH \approx 7-8 以淬灭反应, 水洗反应物 3 次, 每次 1L, 分出有机相备用, 合并水相, 用二氯甲烷反萃 2 次, 每次 750mL, 合并二次分出的有机相, 减压浓缩至干得中间体化合物 VII 的粗品。向化合物 VII 的粗品中加入 1.5L 甲

醇,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余 1/3 量溶剂,于 4℃冰箱静置 4h,过滤,滤饼于 60℃~65℃减压干燥得到化合物VII的精制品 190g,白色固体。收率 88.5%,HPLC 检测化学纯度 98.9%。

[0061] 实施例 5:16 α ,17 α -22(R,S)丙基亚甲基二氧-11 β -羟基-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮VIII的制备

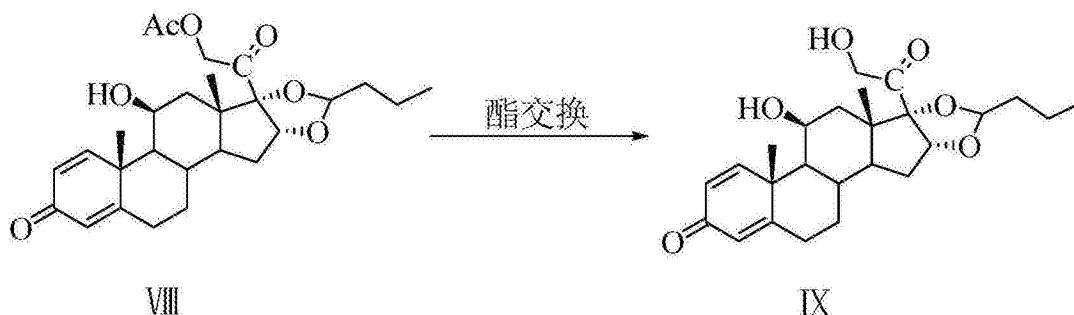
[0062]



[0063] 3L 三口圆底烧瓶中加入中间体化合物VII 190g(0.40mol) 加入甲醇 2L,于 0℃~5℃下搅拌溶清,分批加入硼氢化钠 27.5g, TLC 监测反应至反应完全。向反应物中加入 500mL 水,用二氯甲烷萃取 4 次,每次 1.5L,合并有机相,用饱和食盐水洗涤有机相,减压浓缩干有机相,干燥至恒重得中间体化合物VIII 187g,白色固体,直接用于下一步骤。收率 98%,HPLC 检测化学纯度 98.4%。

[0064] 实施例 6:布地奈德IX的制备

[0065]



[0066] 3L 三口圆底烧瓶中加入中间体化合物VIII 185g(0.39mol) 加入乙醇 2L,3N 的氢氧化钠的乙醇溶液调 pH 为 8~9,于 0℃~5℃搅拌反应 3.5h,用 20%的冰乙酸调 pH 为 6~7,反应物于 45℃下减压浓缩至干,残留物用水 900mL 打浆,过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得布地奈德IX的粗品。向布地奈德IX的粗品中加入 1.8L 乙醇,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余 1/3 量溶剂,于 4℃冰箱静置 4h,过滤,滤饼于 60℃~65℃减压干燥至恒重,重复精制一次得到布地奈德IX的精制品 140g,白色固体。收率 83.1%,HPLC 检测化学纯度 99.6%。

实施例 7:17,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮III的制备

[0067] 将泼尼松(17,21-二羟基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮)200g(0.56mol)和 1L 的二甲基甲酰胺加入 3L 三口圆底烧瓶中,搅拌溶清,依次加入 N,N-二异丙基乙胺 300mL 和 醋酐 150mL,于 88℃~90℃反应, TLC 监测反应至反应完全。将反应物倒入 10L 的冰水中,静置固化 3h,抽滤,水洗滤饼,干燥至恒重得中间体化合物III 242g,白色固体,直接用于下一步骤。收率 98%,HPLC 检测化学纯度 98.5%。实施例 8:16 α ,17 α -二羟基-21-乙酰

氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 V 的制备

[0068] 将 21- 乙酰氧基 -1, 4, 16- 孕甾三烯 -3, 11, 20- 三酮 IV 200g (0.52mol) 和 5L 的四氢呋喃加入 10L 的不锈钢反应桶中, 搅拌溶清, 冰水浴控内温 $0^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$; 高锰酸钾 115g 先用 800mL 的水溶清, 冰水浴待内温 $0^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 时加入冰冻的四氢呋喃 800mL 和冰冻的三氟乙酸 50mL, 搅拌均匀; 将上述高锰酸钾溶液加入中间体化合物 IV 的四氢呋喃溶液中, 于 $0^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 下快速搅拌反应 7 分钟, 用 15% 的亚硫酸钠水溶液 600mL 淬灭反应, 抽滤, 四氢呋喃洗涤滤饼, 母液浓缩蒸除四氢呋喃, 有固体析出, 过滤, 滤饼水洗, 干燥至恒重得中间体化合物 V 的粗品。精制方法同实施例 3, 得到中间体化合物 V 的精制品 190g, 白色固体。收率 87.2%, HPLC 检测化学纯度 98.5%。

[0069] 实施例 9: 16 α , 17 α -22(R, S) 丙基亚甲基二氧 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 VII 的制备

[0070] 3L 三口圆底烧瓶中加入四氢呋喃 2L, 依次加入高氯酸 20mL 和正丁醛 75g, 搅拌 10 分钟, 最后加入 16 α , 17 α -二羟基 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 11, 20- 三酮 V 190g (0.46mol), 于 $30^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应, TLC 监测反应至反应完全。将 6L 的二氯甲烷加入至反应物中快速搅拌 5 分钟, 用 15% 碳酸钾溶液调 pH $\approx 7-8$ 以淬灭反应, 水洗反应物 3 次, 每次 1.5L, 分出有机相, 合并所有水相, 用二氯甲烷反萃 2 次, 每次 1.1L, 合并二次分出的有机相, 减压浓缩至干得中间体化合物 VII 的粗品。用丙酮精制, 精制方法同实施例 4, 得中间体化合物 VII 的精制品 189g, 白色固体。收率 88%, HPLC 检测化学纯度 98.7%。

[0071] 实施例 10: 16 α , 17 α -22(R, S) 丙基亚甲基二氧 -11 β -羟基 -21- 乙酰氧基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 20- 二酮 VIII 的制备

[0072] 3L 三口圆底烧瓶中加入中间体化合物 VII 190g (0.40mol) 加入四氢呋喃 2L, 于 $0^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌溶清, 氮气保护下, 分三批加入四氢铝锂 4.6g, TLC 监测反应至反应完全。后处理方法同实施例 5, 得中间体化合物 VIII 184g, 白色固体, 直接用于下一步骤。收率 96.4%, HPLC 检测化学纯度 98%。

[0073] 实施例 11: 布地奈德 IX 的制备

[0074] 3L 三口圆底烧瓶中加入中间体化合物 VIII 185g (0.39mol) 加入四氢呋喃 2L, 1N 的氢氧化钠的四氢呋喃溶液调 pH 为 8 ~ 9, 于 $0^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 3h ~ 3.5h, 用 30% 的冰乙酸调 pH 为 6 ~ 7, 反应物 45°C 下减压浓缩至干, 残留物用水 900mL 打浆, 过滤, 水洗滤饼, 干燥至恒重得布地奈德 IX 的粗品。用丙酮精制 2 次, 精制方法同实施例 6, 得布地奈德 IX 的精制品 136g, 白色固体。收率 80.7%, HPLC 检测化学纯度 99.6%。

[0075] 实施例 12: 本发明的难点问题:

[0076] (1) 本发明方法中, 由于化合物 III 的消除反应需要较高温度, 反应条件剧烈, 易发生裂解、重排等副反应而导致杂质的数量和总量的增加, 产物收率降低。为考察温度对消除反应的影响, 本发明人作了很多设计和试验, 现列举一些:

[0077] 本发明人分别在三个温度条件下平行进行消除反应, 比较结果如下:

[0078]

比较项目	90℃~100℃	100℃~110℃	110℃~120℃
反应完全所需 时间	4h	3h	2.5h
总杂	3%	5%	8%
收率	95%	91.5%	90%

[0079] 于是,本发明采用相对温和的 90℃~100℃ 反应条件,稍延长反应时间至 4h~4.5h,这样的条件能够减少副反应的发生以及降低副产物,并且有利于后续精制工艺。

[0080] (2) 在步骤 (3) 的氧化反应中,本发明用高锰酸钾氧化,于 0℃~10℃ 反应 5 分钟~10 分钟即可完全反应,反应迅速,反应条件容易控制,而零下 5 摄氏度以下的反应条件对设备条件要求较高,不利于降低成本。

[0081] 实施例 13 本发明和现有技术各参数的对比如下表:

[0082]

比较项目	本发明方法	CN 101863952	CN 101279997
起始原料	泼尼松 质量保证, 市场易得, 每公斤价格低于泼尼松龙和醋酸泼尼松	泼尼松龙	醋酸泼尼松
工艺操作简便性	共六步, 包括酰化, 消除, 氧化, 缩合, 还原, 酯交换, 反应温度 0°C~100°C, 反应时间 5min~5h, 条件温和, 易于掌控, 对设备要求低, 操作简便。	共五步, 包括酰化, 消除, 氧化, 酯交换, 缩合, 反应温度 -10°C~120°C, 反应时间 0.5h~5h, 条件严格, 对设备要求高, 操作复杂。	共五步, 包括酰化消除, 氧化, 还原, 酯交换, 缩合, 反应温度 -10°C~105°C, 反应时间 4h~12h, 条件苛刻, 对设备要求高, 反应时间偏长, 操作复杂。
总收率	≥53%	≥45%	≥23%
化学纯度	≥99.5%	≥99%	未报道

[0083]

总工时(工作日)	9~10 天	9~10 天	13~14 天
工艺总成本	步骤一、步骤二和步骤五采用连投工艺,不影响中间体质量的前提下省去纯化步骤,节约时间,提高收率,而且温和的条件只需要常规设备,加之起始原料便宜,成本降低。	亦采用了连投工艺,工时与本发明接近,但收率和纯度不及本发明;而且严格的条件对设备要求高,推高了成本。	总共 5 步反应中有 4 步反应产物要纯化,延长工时,降低收率,而且苛刻的条件对设备要求高,增加了成本。

•