



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101863952 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 20

(21) 申请号 201010167022. 9

(22) 申请日 2010. 04. 30

(71) 申请人 湖北葛店人福药业有限责任公司
地址 436070 湖北省鄂州市葛店经济开发区

(72) 发明人 殷超 秦贵友

(74) 专利代理机构 武汉开元知识产权代理有限公司 42104

代理人 马辉

(51) Int. Cl.

C07J 71/00 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

布地奈德的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种布地奈德的制备方法。该方法以泼尼松龙为起始原料,依次经过与醋酐进行酯化反应、在碱或碱金属盐作催化剂条件下进行脱脂反应、酸性环境下与高锰酸钾进行氧化反应、碱性环境下与醇类进行酯交换反应以及与正丁醛进行缩合反应等步骤制备得到布地奈德。该制备方法通过在反应中添加合适的催化剂和适当控制反应条件,从而实现加快各步骤中的反应速率和提高中间体产品的收率,并且产品质量符合欧洲药典标准。同时本发明各步反应条件温和易于控制,能耗低,产品收率高、污染小,并且反应原料易得,生产成本低。

1. 一种布地奈德的制备方法,以泼尼松龙为起始原料,包括以下步骤:

1) 将泼尼松龙与醋酐进行酯化反应,得中间体 11,17,21-三乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮;

2) 将所述中间体 11,17,21-三乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮在碱或碱金属盐作催化剂条件下进行脱脂反应,得中间体 11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮;

3) 将所述中间体 11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮在酸性溶液作催化剂条件下与高锰酸钾进行氧化反应,得中间体 16 α ,17 α -二羟基-11,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮;

4) 将所述中间体 16 α ,17 α -二羟基-11,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮在碱性物质作催化剂条件下与醇进行酯交换反应,得中间体 16 α -羟基泼尼松龙;

5) 将所述中间体 16 α -羟基泼尼松龙与正丁醛进行缩合反应,得布地奈德。

2. 根据权利要求 1 所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 1) 所述的酯化反应在 4-甲氨基吡啶作催化剂条件下进行。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 1) 所述的酯化反应的温度控制在 80 ~ 100°C。

4. 根据权利要求 1 所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 2) 所述的碱或碱金属盐为氢氧化钾、氢氧化钠、醋酸钾或醋酸钠中的任意一种。

5. 根据权利要求 1、2 或 4 任一项所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 3) 所述的氧化反应中使用过量的高锰酸钾与中间体 11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮进行反应,反应完毕再加入适量亚硫酸钠还原过量的高锰酸钾。

6. 根据权利要求 1 所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 3) 所述的酸性溶液为乙酸、甲酸、硫酸或硫酸镁中的任意一种。

7. 根据权利要求 1 所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 4) 所述的醇为甲醇或乙醇。

8. 根据权利要求 1 所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 4) 所述碱性物质为氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、醋酸钾或叔丁醇钾中的任意一种。

9. 根据权利要求 1、2、4、6、7 或 8 中任一项所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 5) 所述的缩合反应是在用二氯甲烷、乙腈、正庚烷、异辛烷中的一种或几种作为反应介质条件下进行的。

10. 根据权利要求 9 所述的布地奈德的制备方法,其特征在于:步骤 5) 所述的缩合反应是在对甲苯磺酸做催化剂条件下进行的。

布地奈德的制备方法

技术领域

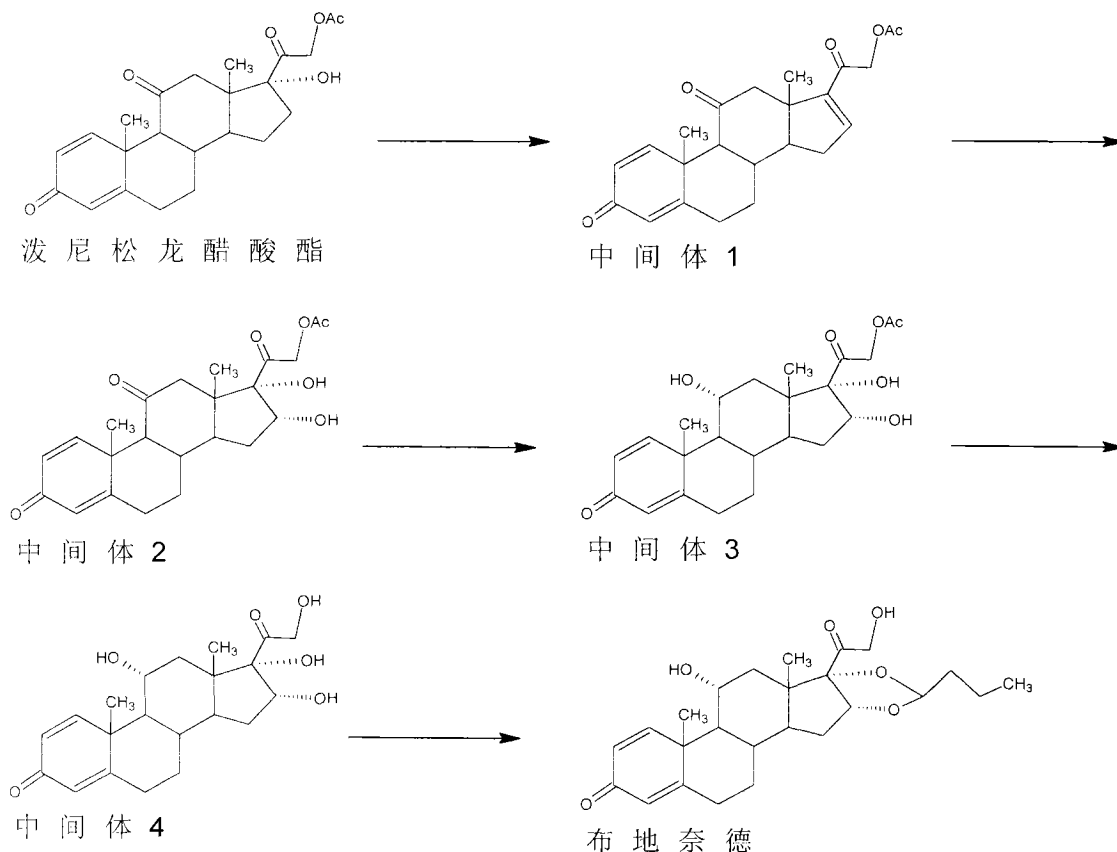
[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体地指一种布地奈德的制备方法。

背景技术

[0002] 布地奈德是一种具有高效局部抗炎作用的非卤代化糖皮质激素,主要用于哮喘或过敏性鼻炎治疗,是九十年代国际水平的新药,由瑞典阿斯特拉公司率先生产。临床实验证明,布地奈德具有的抗炎活性是氢化可的松的 1000 倍,却很少产生皮质激素类药物的全身性副作用,具有使用时剂量小、疗效高、副作用小的特点,更为突出的是可适用于儿童,这是在皮质激素类药物中难能可贵的优良品质,因而成为临床治疗严重性哮喘和过敏性鼻炎的首选药。布地奈德有 R 和 S 两种构型,R 构型抗炎效果要比 S 构型的高两到三倍,其它药代动力学特性也比 S 构型的好。欧洲药典对于其比例的要求为 S 型为 41 ~ 50%。

[0003] 关于布地奈德的合成工艺,现有公开文献报道均是以醋酸泼尼松为起始原料。欧洲专利 EP0164636 公开了一种 16,17 缩醛孕甾烷衍生物的制备方法,包含了制备化合物 16,17 α -二羟亚丁基-11 β ,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-酮的实例,特别举例说明了按此方法合成布地奈德可以获得更高比例的活性异构体,与已知方法相比其经济效益显著,但是此专利只是说明了由 16 α -羟基泼尼松龙经过一步反应制备布地奈德的方法,没有公开布地奈德重要中间体 16 α -羟基泼尼松龙的制备方法以及如何控制反应条件使得产品布地奈德异构体的 R 和 S 两种构型比例能符合欧洲药典的要求。申请号为 200810016414.8,名称为“布地奈德的一种新的制备方法”的中国发明专利申请文件公开了以醋酸泼尼松为原材料,经过酯化、氧化、还原等步骤制备布地奈德的方法,该制备方法具有反应步骤简单的特点,其制备路线如下:

[0004]



[0005] 但是,因反应物的选择和反应条件设置的原因,该制备方法中部分中间体的制备反应速度缓慢且产品收率低,导致其最终产品摩尔收率仅为 12%左右,而且该制备方法存在工业化成本高和对环境污染大的问题,不利于工业化生产。

发明内容

[0006] 本发明要解决的技术问题就是要提供一种布地奈德的制备方法,该制备方法的原料易得、反应条件易于控制、产品收率高、污染小。

[0007] 为了解决上述技术问题,本发明布地奈德的制备方法,以泼尼松龙为起始原料,包括以下步骤:

[0008] 1) 将泼尼松龙与醋酐进行酯化反应,得中间体 11,17,21-三乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮;

[0009] 2) 将所述中间体 11,17,21-三乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮在碱或碱金属盐作催化剂条件下进行脱脂反应,得中间体 11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮;

[0010] 3) 将所述中间体 11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮在酸性溶液作催化剂条件下与高锰酸钾进行氧化反应,得中间体 16 α ,17 α -二羟基-11,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮;

[0011] 4) 将所述中间体 16 α ,17 α -二羟基-11,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮在碱性物质作催化剂条件下与醇进行酯交换反应,得中间体 16 α -羟基泼尼松龙;

[0012] 5) 将所述中间体 16 α -羟基泼尼松龙与正丁醛进行缩合反应,得布地奈德。

[0013] 本发明的优选实施方案为：

[0014] 步骤 1) 所述的酯化反应是在 4-甲氨基吡啶作催化剂条件下进行的；酯化反应的温度控制在 80 ~ 100℃。步骤 2) 所述的碱或碱金属盐为氢氧化钾、氢氧化钠、醋酸钾或醋酸钠中任意一种。步骤 3) 所述的氧化反应中使用过量的高锰酸钾与中间体 11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮进行反应，反应完毕再加入适量亚硫酸钠还原过量高锰酸钾；所述的酸性溶液为乙酸、甲酸、硫酸或硫酸镁中的任意一种。步骤 4) 所述的醇为甲醇或乙醇；所述碱性物质为氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、醋酸钾或叔丁醇钾中的任意一种。步骤 5) 所述的缩合反应是在用二氯甲烷、乙腈、正庚烷或异辛烷中的一种或几种作反应介质条件下进行的；所述的缩合反应是在对甲苯磺酸做催化剂条件下进行的。

[0015] 以下就本发明的制备工艺进行分析说明：

[0016] 本发明采用的起始原料泼尼松龙本身就是一种原料药，在市场上非常易得，价格低廉且质量有保证。

[0017] 由于化学反应在溶液中进行速度更快，故步骤 1) 先将泼尼松龙（相对分子量为 360.5）溶于二甲基甲酰胺等有机溶剂后再与醋酐反应。选用 4-甲氨基吡啶作催化剂能有效提高酯化反应的收率，缩短反应时间。酯化反应的温度控制在 80 ~ 100℃ 范围能提高反应速率保证在较短时间内反应完全。根据薄层跟踪测得本步骤中原料反应完全约需 2 ~ 3h 的较短时间。反应完成将反应液降至室温后倒入冰水中，经静置、抽滤、水洗、干燥即得中间体 I (11,17,21-三乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮)，中间体 I 的相对分子量为 486.5。

[0018] 步骤 2) 中，将中间体 I 加入盛有二甲基甲酰胺等有机溶剂的反应器，充分搅拌溶解后再加入适量催化剂，搅拌升温反应，控制反应温度在 100 ~ 120℃ 范围能加快反应速率并避免因温度过高导致产物分解。所述催化剂选用氢氧化钾、氢氧化钠、醋酸钾或醋酸钠中的任意一种，能加快该步反应的速率并有效减少副反应发生。根据薄层跟踪测得本步骤中原料反应完全约需 3 ~ 5h 的较短时间。反应完后再将反应液倒入冰水中，经静置、抽滤、水洗、干燥得中间体 II (11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮)，中间体 II 的相对分子量为 426.5。

[0019] 步骤 3) 中，将中间体 II 加入盛有丙酮等有机溶剂的反应器搅拌溶解完全后降温至 -10 ~ 0℃，再加入酸性溶液催化剂。然后将稍过量的高锰酸钾用丙酮等有机溶剂和水溶解，降温至 -10 ~ 0℃ 后匀速滴加入反应器中。该步控制 -10 ~ 0℃ 较低的反应温度可以减少副反应的发生并保证反应安全进行。反应完全约需 0.5 ~ 1h，再加适量亚硫酸钠溶液还原过量的高锰酸钾，再过滤，滤液浓缩出丙酮后加水析晶，经静置、抽滤、水洗、干燥得中间体 III (16 α ,17 α -二羟基-11,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮)，中间体 III 的相对分子量为 460.5。

[0020] 步骤 4) 中，将中间体 III 加入盛有甲醇或乙醇的反应器，搅拌使其溶解后再降温至 -10 ~ 0℃，然后加入碱性物质催化剂，搅拌反应 2 ~ 5h 即能反应完全。反应完全后用冰乙酸调节 PH 值至中性，将反应液负压浓缩后冷却析晶，抽滤，干燥即得中间体 IV (16 α -羟基泼尼松龙)，中间体 IV 的相对分子量为 376.5。本步骤通过中间体 III 与醇的酯交换反应代替常规的水解反应，方便的脱掉保护基团，能提高反应产率。

[0021] 本发明在上述四步反应中，通过先将泼尼松龙 11,17 和 21 位的羟基酯化，再通过

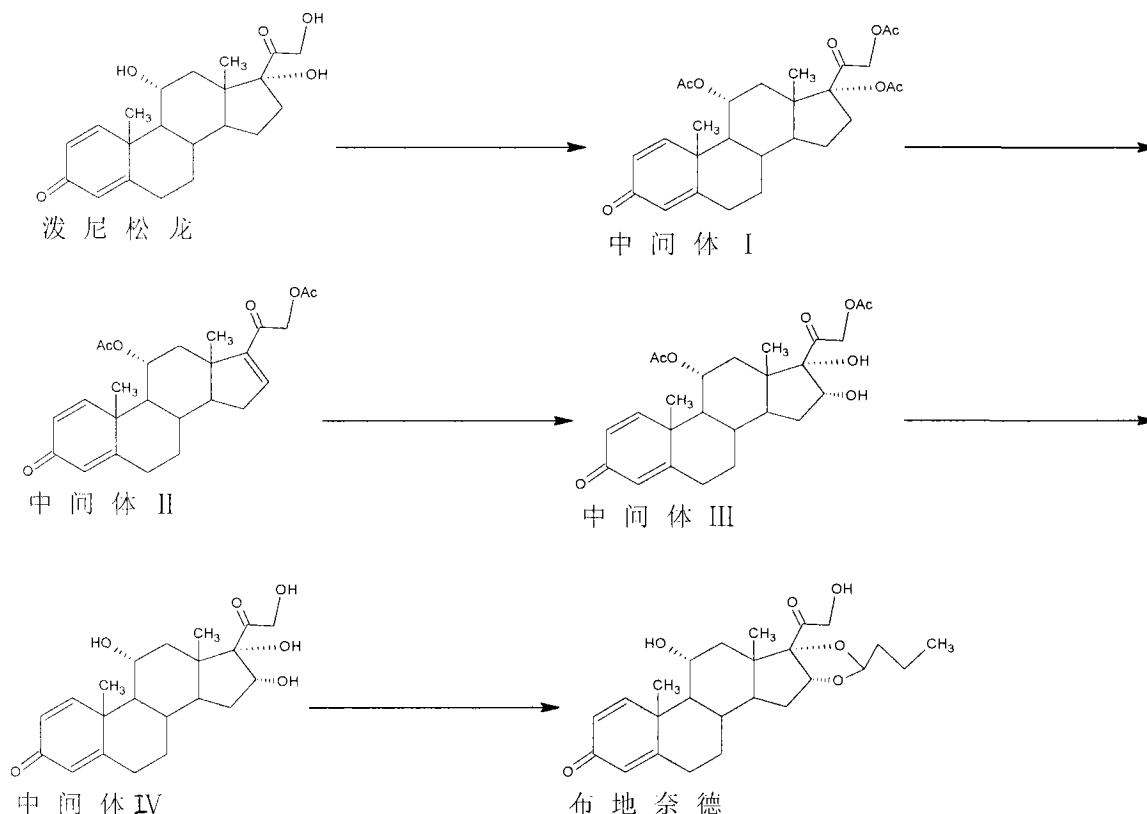
催化脱去 17 位酯形成双键,然后用高锰酸钾氧化达到引入 16 位羟基的目的,如此设置路线的优点在于使用酯基作为保护基,使 11 和 21 位羟基不被高锰酸钾氧化,减少副产物的发生,能提高反应产物收率。

[0022] 步骤 5) 中,将中间体 IV 溶于有机溶剂,然后将正丁醛和催化剂对甲苯磺酸加入反应器,搅拌,反应温度控制在 20 ~ 25℃,薄层跟踪原料反应完全需 3 ~ 5h,再加饱和碳酸氢钠溶液调节反应体系的 PH 值至中性以终止反应。将反应液倒入冰水中静置、抽滤、水洗、干燥得布地奈德粗品。将布地奈德粗品用醇溶解、抽滤,滤液浓缩,冷却析晶,干燥得布地奈德精品,布地奈德的相对分子量为 430.5。本步骤中选用对甲苯磺酸作催化剂以及选用二氯甲烷、乙腈、正庚烷、异辛烷中作为反应介质,能较好的控制布地奈德粗品 S 型产品的比例,使最终产品的构型中 S 型占 41 ~ 50%,符合欧洲药典的要求。

[0023] 本发明工艺路线通过在反应中添加合适的催化剂和适当控制反应条件,实现加快各步骤中的反应速率和提高中间体产品的收率。根据:反应摩尔收率=产物的摩尔数/起始物的摩尔数的计算方式,中间体 II 的摩尔收率能提高到 94%,中间体 III 的摩尔收率能提高到 94.8% 的较高收率水平,中间体 IV 的摩尔收率可达 74%,利用本发明方法制备布地奈德,产品的总摩尔收率可达 45% 左右,且质量符合欧洲药典标准。同时本发明各步反应条件温和易于控制,能耗低,产品收率高、污染小,并且反应原料易得,生产成本低。

[0024] 本发明的工艺流程如下:

[0025]



具体实施方式

[0026] 下面结合具体实施例对本发明布地奈德的制备方法作进一步的详细说明:

[0027] 实施例 1

[0028] 1) 将 100g 的泼尼松龙 (折合为 0.277mol)、400ml 二甲基甲酰胺、220ml 醋酐、2g 4-甲氨基吡啶加入反应器, 搅拌升温并控温 80℃ 反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 2.5h, 后反应液降至室温, 将反应液倒入 6L 冰水中, 静置 2h, 抽滤, 水洗, 干燥得浅中间体 I (11, 17, 21-三乙酰氧基 -1, 4-孕甾二烯 -3, 20-二酮) 的黄色固体 124.8g (折合为 0.257mol)。本步反应的摩尔收率收率为 92.8%。

[0029] 2) 将 124.8g 中间体 I、二甲基甲酰胺 487ml、醋酸钾 62.5g 加入反应器, 搅拌升温至 100℃, 保温反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 4h, 反应液降至室温, 将反应液倒入 1L 冰水中, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得中间体 II (11, 21-二乙酰氧基 -1, 4, 16-孕甾三烯 -3, 20-二酮) 的黄色固体 102.5g (折合为 0.24mol), 本步反应的摩尔收率收率为 93.4%。

[0030] 3) 将 102.5g 中间体 II、丙酮 4L 加入反应器, 搅拌使其溶解后降温至 -5℃, 加催化剂甲酸 10.25g 搅拌均匀。将 45g 高锰酸钾 (过量) 用 2L 丙酮和 700ml 水溶解后降温至 -5℃ 后匀速滴入反应器中并搅拌, 保持反应温度 -5℃, 约 1h 滴完。加 500ml 重量百分比为 10% 亚硫酸钠水溶液终止反应, 过滤, 滤液浓缩出丙酮后, 加 1L 水析晶, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得中间体 III (16 α , 17 α -二羟基 -11, 21-二乙酰氧基 -1, 4-孕甾二烯 -3, 20-二酮) 的浅黄色固体 104g (折合为 0.226mol), 本步反应的摩尔收率收率为 94.2%。

[0031] 4) 将 104g 中间体 III、1.5L 甲醇加入反应器, 搅拌溶解后降温至 -10 ~ 0℃。加重量百分比为 1% 氢氧化钠甲醇溶液 300ml, 控温 0℃ 以下反应 2h, 用冰乙酸调节 PH 值至中性, 反应液负压浓缩后冷却析晶 2h, 抽滤, 干燥得中间体 IV (16 α -羟基泼尼松龙) 的浅黄色固体 61g (折合为 0.162mol), 本步反应的摩尔收率为 71.7%。

[0032] 5) 将 61g 中间体 IV、乙腈 240ml, 对甲苯磺酸 18g, 正丁醛 30ml 加入反应器, 启动搅拌, 控温 20 ~ 25℃ 反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 5h, 加饱和碳酸氢钠溶液 60ml 终止反应, 将反应液倒入 2L 冰水中, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得类白色布地奈德粗品 66g, 将布地奈德粗品用 600ml 甲醇溶解, 抽滤, 滤液浓缩至小体积, 冷却析晶, 抽滤, 干燥得布地奈德精品 52.8g (折合为 0.127mol), 本步骤中的摩尔收率为 78.4%。

[0033] 本实施例选用 100g 的泼尼松龙 (折合为 0.277mol) 作为反应物制备得到布地奈德精品 52.8g (折合为 0.127mol), 总的摩尔收率为 45.8%。

[0034] 同时, 我们对最终的布地奈德样品按照欧洲药典的检测方法进行 HPLC 检测, 布地奈德的含量约为 99%, 其中 R 和 S 两种构型中 S 型的异构体比例约为 43%, 完全符合欧洲药典的质量要求。

[0035] 实施例 2

[0036] 1) 将 80g 泼尼松龙 (折合为 0.222mol)、300ml 二甲基甲酰胺、170ml 醋酐、2g 的 4-甲氨基吡啶加入反应器, 搅拌升温, 控温 100℃ 反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 2h, 反应液降至室温, 将反应液倒入 5L 冰水中, 静置 1.6h, 抽滤, 水洗, 干燥得浅中间体 I (11, 17, 21-三乙酰氧基 -1, 4-孕甾二烯 -3, 20-二酮) 的黄色固体 99.7g (折合为 0.205mol), 本步反应的摩尔收率收率为 92.3%。

[0037] 2) 将 99.7g 中间体 I、二甲基甲酰胺 400ml、醋酸钠 45g 加入反应器, 搅拌升温至 120℃, 保温反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 3h, 反应液降至室温, 将反应液倒入 700ml 冰水中, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得中间体 II (11, 21-二乙酰氧基 -1, 4, 16-孕甾三烯 -3, 20-二

酮) 的黄色固体 81.6g (折合为 0.191mol), 本步反应的摩尔收率为 93.2%。

[0038] 3) 将 81.6g 中间体 II、丙酮 3.0L 加入反应器, 搅拌使其溶解后降温至 -10°C , 加乙酸 8.16g 搅拌均匀。将 36g 高锰酸钾 (过量) 用 1.6L 丙酮和 500ml 水溶解后降温至 -10°C 后匀速滴入反应器中, 保持反应温度 -10°C , 约 1h 滴完。加 400ml 重量百分比为 10% 亚硫酸钠水溶液终止反应, 过滤, 滤液浓缩出丙酮后, 加 800ml 水析晶, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得中间体 III (16 α , 17 α -二羟基-11, 21-二乙酰氧基-1, 4-孕甾二烯-3, 20-二酮) 的浅黄色固体 83.2g (折合为 0.181mol), 本步反应的摩尔收率为 94.8%。

[0039] 4) 将 83.2g 中间体 III、乙醇 1L 加入反应器, 搅拌溶解后降温至 $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。加重量百分比为 1% 氢氧化钾的乙醇溶液 240ml, 控温 0°C 以下反应 5h, 用冰乙酸调节 PH 值至中性, 反应液负压浓缩后冷却析晶 2.5h, 抽滤, 干燥得中间体 IV (16 α -羟基泼尼松龙) 的浅黄色固体 50.4g (折合为 0.134mol), 本步反应的摩尔收率为 74%。

[0040] 5) 将 50.4g 中间体 IV, 异辛烷 200ml, 对甲苯磺酸 16g, 正丁醛 30ml 加入反应器, 启动搅拌, 控温 25°C 反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 5h, 加饱和碳酸氢钠溶液 50ml 终止反应, 将反应液倒入 1600ml 冰水中, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得类白色布地奈德粗品 55.2g。将布地奈德粗品用 500ml 甲醇溶解, 抽滤, 滤液浓缩至小体积, 冷却析晶, 抽滤, 干燥得布地奈德精品 44g (折合为 0.102mol), 本步反应的摩尔收率为 76.1%。

[0041] 本实施例选用 80g 泼尼松龙 (折合为 0.222mol) 作为反应物制备得到布地奈德精品 44g (折合为 0.102mol), 总的摩尔收率为 45.9%。

[0042] 同时, 我们对最终的布地奈德样品按照欧洲药典的检测方法进行 HPLC 检测, 布地奈德的含量约为 99%, 其中 R 和 S 两种构型中 S 型的异构体比例约为 45%, 完全符合欧洲药典的质量要求。

[0043] 实施例 3

[0044] 1) 将 150g 泼尼松龙 (折合为 0.416mol)、600ml 二甲基甲酰胺、350ml 醋酐、3g 的 4-甲氨基吡啶加入反应器, 搅拌升温, 控温 100°C 反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 3h, 反应液降至室温, 将反应液倒入 8L 冰水中, 静置 2h, 抽滤, 水洗, 干燥得浅中间体 I (11, 17, 21-三乙酰氧基-1, 4-孕甾二烯-3, 20-二酮) 的黄色固体 187.2g (折合为 0.385mol), 本步反应的摩尔收率为 92.5%。

[0045] 2) 将 187.2g 中间体 I、二甲基甲酰胺 700ml、氢氧化钾 95g 加入反应器, 搅拌升温至 110°C , 保温反应, 薄层跟踪原料反应完全约需 5h, 反应液降至室温, 将反应液倒入 1000ml 冰水中, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得中间体 II (11, 21-二乙酰氧基-1, 4, 16-孕甾三烯-3, 20-二酮) 的黄色固体 154.2g (折合为 0.362mol), 本步反应的摩尔收率为 94%。

[0046] 3) 将 154.2g 中间体 II、丙酮 6L 加入反应器, 搅拌使其溶解后降温至 0°C 以下, 加硫酸镁 15.4g 搅拌均匀。将 65g 高锰酸钾 (过量) 用 3L 丙酮和 1L 水溶解后降温至 0°C 以下后匀速滴入反应器中, 保持反应温度 -5°C , 约 0.5h 滴完。加 800ml 重量百分比为 10% 亚硫酸钠水溶液终止反应, 过滤, 滤液浓缩出丙酮后, 加 1L 水析晶, 静置, 抽滤, 水洗, 干燥得中间体 III (16 α , 17 α -二羟基-11, 21-二乙酰氧基-1, 4-孕甾二烯-3, 20-二酮) 的浅黄色固体 156g (折合为 0.339mol), 本步反应的摩尔收率为 93.6%。

[0047] 4) 将 156g 中间体 III、甲醇 2.25L 加入反应器, 搅拌溶解后降温至 $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。加重量百分比为 1% 叔丁醇钾的甲醇溶液 400ml, 控温 0°C 以下反应 1.5h, 再用冰乙酸调节 PH

值至中性,反应液负压浓缩后冷却析晶 5h,抽滤,干燥得中间体 IV(16 α -羟基泼尼松龙)的浅黄色固体 91.5g(折合为 0.243mol),本步反应的摩尔收率为 71.7%。

[0048] 5) 将 91.5g 中间体 IV,二氯甲烷 350ml,对甲苯磺酸 28g,正丁醛 50ml 加入反应器,启动搅拌,控温 20 $^{\circ}$ C 反应,薄层跟踪原料反应完全约需 8h,加饱和碳酸氢钠溶液 100ml 终止反应,再将反应液倒入 2000ml 冰水中,静置,抽滤,水洗,干燥得类白色布地奈德粗品 101g,将布地奈德粗品用 800ml 甲醇溶解,抽滤,滤液浓缩至小体积,冷却析晶,抽滤,干燥得布地奈德精品 82.8g(折合为 0.192mol),本步反应的摩尔收率为 79%。

[0049] 本实施例选用 150g 泼尼松龙(折合为 0.416mol)作为反应物制备得到布地奈德精品 82.8g(折合为 0.192mol),总的摩尔收率为 46.2%。

[0050] 同时,我们对最终的布地奈德样品按照欧洲药典的检测方法进行 HPLC 检测,布地奈德的含量约为 99%,其中 R 和 S 两种构型中 S 型的异构体比例约为 46%,完全符合欧洲药典的质量要求。

[0051] 实施例 4

[0052] 1) 将 120g 泼尼松龙(折合为 0.333mol)、500ml 二甲基甲酰胺、280ml 醋酐、2.5g 的 4-甲氨基吡啶加入反应器,搅拌升温,控温 80 $^{\circ}$ C 反应,薄层跟踪原料反应完全约需 2.5h,反应液降至室温,将反应液倒入 6L 冰水中,静置 1.5h,抽滤,水洗,干燥得浅中间体 I(11,17,21-三乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮)的黄色固体 149.8g(折合为 0.308mol),本步反应的摩尔收率为 92.4%。

[0053] 2) 将 149.8g 中间体 I、二甲基甲酰胺 550ml、氢氧化钠 80g 加入反应器,搅拌升温至 120 $^{\circ}$ C,保温反应,薄层跟踪原料反应完全约需 3h,反应液降至室温,将反应液倒入 800ml 冰水中,静置,抽滤,水洗,干燥得中间体 II(11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮)的黄色固体 123.2g(折合为 0.289mol),本步反应的摩尔收率为 93.8%。

[0054] 3) 将 123.2g 中间体 II、丙酮 5L 加入反应器,搅拌使其溶解后降温至 0 $^{\circ}$ C 以下,加硫酸 10g 搅拌均匀。将 52g 高锰酸钾(过量)用 2.5L 丙酮和 1L 水溶解后降温至 0 $^{\circ}$ C 以下后匀速滴入反应器中,保持反应温度 -5 $^{\circ}$ C,约 0.5h 滴完。加 650ml 重量百分比为 10%亚硫酸钠水溶液终止反应,过滤,滤液浓缩出丙酮后,加 1L 水析晶,静置,抽滤,水洗,干燥得中间体 III(16 α ,17 α -二羟基-11,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮)的浅黄色固体 124.4g(折合为 0.270mol),本步反应的摩尔收率为 93.4%。

[0055] 4) 将 124.4g 中间体 III、乙醇 2.0L 加入反应器,搅拌溶解后降温至 -10 ~ 0 $^{\circ}$ C。加重量百分比为 2%碳酸钾的乙醇溶液 350ml,控温 0 $^{\circ}$ C 以下反应 1.5h,再用乙酸调节 PH 值至中性,反应液负压浓缩后冷却析晶 2h,抽滤,干燥得中间体 IV(16 α -羟基泼尼松龙)的浅黄色固体 73.6g(折合为 0.195mol),本步反应的摩尔收率为 72.2%。

[0056] 5) 将 73.6g 中间体 IV,正庚烷 300ml,对甲苯磺酸 24g,正丁醛 40ml 加入反应器,启动搅拌,控温 20 $^{\circ}$ C 反应,薄层跟踪原料反应完全约需 7h,加饱和碳酸氢钠溶液 100ml 终止反应,再将反应液倒入 1500ml 冰水中,静置,抽滤,水洗,干燥得类白色布地奈德粗品 86g,将布地奈德粗品用 800ml 乙溶解,抽滤,滤液浓缩至小体积,冷却析晶,抽滤,干燥得布地奈德精品 67.4g(折合为 0.157mol),本步反应的摩尔收率为 80.5%。

[0057] 本实施例选用 120g 泼尼松龙(折合为 0.333mol)作为反应物制备得到布地奈德精品 67.4g(折合为 0.157mol),总的摩尔收率为 47.1%。

[0058] 同时,我们对最终的布地奈德样品按照欧洲药典的检测方法进行 HPLC 检测,布地奈德的含量约为 99%,其中 R 和 S 两种构型中 S 型的异构体比例约为 50%,完全符合欧洲药典的质量要求。

[0059] 实施例 5

[0060] 1) 将 90g 的泼尼松龙(折合为 0.250mol)、350ml 二甲基甲酰胺、200ml 醋酐、1.9g 4-甲氨基吡啶加入反应器,搅拌升温并控温 80℃ 反应,薄层跟踪原料反应完全约需 2.5h,后反应液降至室温,将反应液倒入 5.5L 冰水中,静置 2h,抽滤,水洗,干燥得浅中间体 I(11,17,21-三乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮)的黄色固体 112.6g(折合为 0.231mol)。本步反应的摩尔收率收率为 92.4%。

[0061] 2) 将 112.6g 中间体 I、二甲基甲酰胺 450ml、氢氧化钾 55g 加入反应器,搅拌升温至 100℃,保温反应,薄层跟踪原料反应完全约需 4.5h,反应液降至室温,将反应液倒入 1L 冰水中,静置,抽滤,水洗,干燥得中间体 II(11,21-二乙酰氧基-1,4,16-孕甾三烯-3,20-二酮)的黄色固体 92.5g(折合为 0.217mol),本步反应的摩尔收率收率为 93.9%。

[0062] 3) 将 92.5g 中间体 II、丙酮 3.5L 加入反应器,搅拌使其溶解后降温至 -5℃,加催化剂甲酸 9.5g 搅拌均匀。将 42g 高锰酸钾(过量)用 2L 丙酮和 650ml 水溶解后降温至 -5℃ 后匀速滴入反应器中并搅拌,保持反应温度 -5℃,约 1h 滴完。加 450ml 重量百分比为 10% 亚硫酸钠水溶液终止反应,过滤,滤液浓缩出丙酮后,加 1L 水析晶,静置,抽滤,水洗,干燥得中间体 III(16 α ,17 α -二羟基-11,21-二乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,20-二酮)的浅黄色固体 92.6g(折合为 0.201mol),本步反应的摩尔收率收率为 92.6%。

[0063] 4) 将 92.6g 中间体 III、1.2L 乙醇加入反应器,搅拌溶解后降温至 -10~0℃。加重量百分比为 1% 醋酸钾的乙醇溶液 280ml,控温 0℃ 以下反应 2h,用冰乙酸调节 PH 值至中性,反应液负压浓缩后冷却析晶 2h,抽滤,干燥得中间体 IV(16 α -羟基泼尼松龙)的浅黄色固体 54.2g(折合为 0.144mol),本步反应的摩尔收率为 71.6%。

[0064] 5) 将 54.2g 中间体 IV,乙腈 200ml,对甲苯磺酸 16.5g,正丁醛 27ml 加入反应器,启动搅拌,控温 20~25℃ 反应,薄层跟踪原料反应完全约需 5.5h,加饱和碳酸氢钠溶液 55ml 终止反应,将反应液倒入 2L 冰水中,静置,抽滤,水洗,干燥得类白色布地奈德粗品 58.7g,将布地奈德粗品用 550ml 甲醇溶解,抽滤,滤液浓缩至小体积,冷却析晶,抽滤,干燥得布地奈德精品 47.6g(折合为 0.111mol),本步骤中的摩尔收率为 77.1%。

[0065] 本实施例选用 90g 的泼尼松龙(折合为 0.250mol)作为反应物制备得到布地奈德精品 47.6g(折合为 0.111mol),总的摩尔收率为 44.4%。

[0066] 同时,我们对最终的布地奈德样品按照欧洲药典的检测方法进行 HPLC 检测,布地奈德的含量约为 99%,其中 R 和 S 两种构型中 S 型的异构体比例约为 41%,完全符合欧洲药典的质量要求。