



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103694306 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201410006875. 2

(22) 申请日 2014. 01. 07

(71) 申请人 成都医路康医学技术服务有限公司  
地址 610041 四川省成都市高新区科园南路  
88 号天府生命科技园 B6 楼 9 号

(72) 发明人 骆均勇 陶长戈

(74) 专利代理机构 四川力久律师事务所 51221  
代理人 曹晋玲 刘雪莲

(51) Int. Cl.  
C07J 71/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

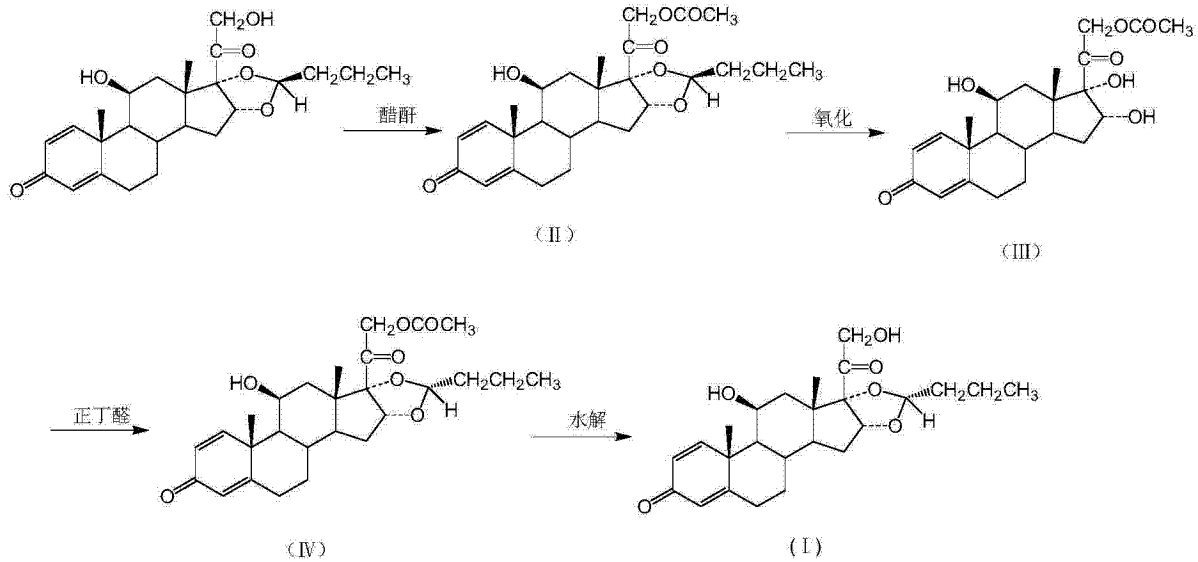
(54) 发明名称

一种布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 取布地奈德, 与醋酸酐进行酯化反应得到布地奈德醋酸酯, 然后在强氧化剂的作用下氧化开环, 得到 16 -  $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯; 正丁醛与 16 -  $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯缩合得到布地奈德醋酸酯, 水解, 得到右布地奈德。本发明方法转化率高, 回收率好, 能够有效的将布地奈德的 S 异构体转化为 R 异构体。

1. 一种由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 取布地奈德, 与醋酸酐进行酯化反应得到布地奈德醋酸酯, 式 II, 然后在强氧化剂的作用下氧化开环, 得到 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯, 式 III; 正丁醛与 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯缩合得到布地奈德醋酸酯, 式 IV, 水解, 得到右布地奈德, 式 I,



2. 如权利要求 1 所述由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 其特征在于, 布地奈德的酯化反应在非质子极性溶剂中进行。

3. 如权利要求 2 所述由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 其特征在于, 所述溶剂为二氯甲烷或氯仿。

4. 如权利要求 1 所述由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 其特征在于, 氧化开环反应, 用强氧化剂进行开环反应, 所述强氧化剂选自高锰酸钾、重铬酸钾、三氧化铬之一或混合物。

5. 如权利要求 1 所述由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 其特征在于, 取布地奈德生产过程中回收的主要含 S-布地奈德的混合布地奈德, 溶解于二氯甲烷中, 降温至 0°C 以下, 滴加醋酸酐, 保温反应 10 ~ 60 分钟; 加碳酸氢钠水溶液洗涤除去未反应的酸酐, 分层, 有机层减压浓缩至干, 得布地奈德醋酸酯。

6. 如权利要求 4 或 5 所述由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 其特征在于, 将布地奈德醋酸酯溶于甲醇, 加入甲酸, 溶解完全后, 降温至 5-13°C, 滴加强氧化剂, 保温反应 1 ~ 2 小时, 过滤收集滤液, 浓缩至干, 得 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯。

7. 如权利要求 6 所述由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法, 其特征在于, 以高氯酸作为溶剂, 氮气保护, -30 ~ -10°C 加入正丁醛, 混均, 加入 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯, 保温反应 1 ~ 4 小时, 反应完毕后, 加水, 过滤, 滤饼用乙醇重结晶, 得到右布地奈德。

## 一种布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种利用布地奈德 S 异构体制备高活性 R 异构体的方法。

### 背景技术

[0002] 布地奈德是瑞典 AB Bofors 研究开发的一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素。布地奈德是由 C-22 位的两种同位异构体 22R 和 22S 以大约 1:1 的比例组成的消旋体，临床上局部用于治疗由炎症和过敏引起的皮肤或呼吸道症状(如皮肤病、哮喘和鼻炎)等。

[0003] 右布地奈德(R 异构体)属于肾上腺皮质激素类药物,是通过化学合成的方法制得的布地奈德 C-22 位的单一异构体,其局部抗炎活性(大鼠耳廓肿胀法)为布地奈德的 1.4 ~ 1.7 倍,为左布地奈德(S 异构体)的 1.6 ~ 2 倍,为地塞米松的 13 倍;局部糖皮质激素效应(人体血管收缩试验)为布地奈德的 1.5 倍,为左布地奈德的 1.8 倍;其皮下给药的全身糖皮质激素效应(胸腺退化试验)为布地奈德的 2.0 倍,为左布地奈德的 6.7 倍,为地塞米松的 1.7 倍,为可的松的 80 倍。右布地奈德的这种较强的糖皮质激素效应归结于它与糖皮质激素受体具有较高的亲和力,其受体亲和力约为布地奈德的 1.4 倍,地塞米松的 11.2 倍,可的松的 280 倍。现上市的布地奈德是由 C-22 位的两种同位异构体 22R 和 22S 以大约 1:1 的比例组成的消旋体,

[0004] 在现有文献及专利方法中,制备右布地奈德的过程中不可避免地会产生大量的副产物左布地奈德,如专利 W087/05028、W092/11280 等。文献报道的方法中,至少会产生 15 ~ 20% 的 S 异构体,且在精制的过程中会有大量的 R 异构体随 S 异构体一并被弃去。

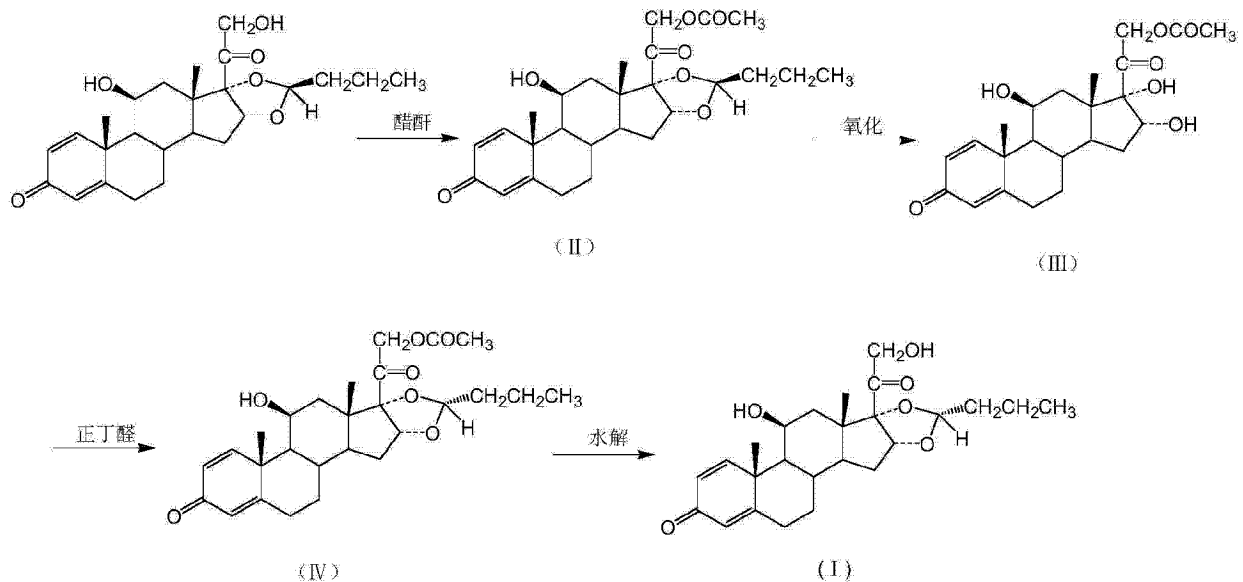
### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于克服现有技术中所存在制备右布地奈德时产生大量的 S 异构体,影响产品的收率问题,提供一种利用布地奈德 S 异构体制备高活性 R 异构体的方法。

[0006] 为了实现上述发明目的,本发明提供了以下技术方案:

[0007] 一种由布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法,取布地奈德,与醋酸酐进行酯化反应得到布地奈德醋酸酯,式 II,然后在强氧化剂的作用下氧化开环,得到 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯,式 III;正丁醛与 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯缩合得到布地奈德醋酸酯,式 IV,水解,得到右布地奈德,式 I。

[0008]



[0009] 发明人研发发现,弃去的 R/S 异构体混合物通过一定的方法可以继续作为制备右布地奈德的原料。通过回收利用,提高了原料的使用率、降低了成本,并对环境有利。

[0010] 进一步,布地奈德的酯化反应在非质子极性溶剂中进行。优选的,选用以下溶剂之一或混合物:二氯甲烷、氯仿,更优选二氯甲烷。

[0011] 进一步,氧化开环反应,用强氧化剂进行开环反应,所述强氧化剂选自高锰酸钾、重铬酸钾、三氧化铬之一或混合物。优选的,氧化开环反应用低分子醇作为溶剂,加入甲酸催化反应。

[0012] 进一步,布地奈德 S 异构体制备 R 异构体的方法,具体操作如下:取布地奈德生产过程中回收的主要含 S—布地奈德的混合布地奈德,溶解于二氯甲烷中,降温至 0℃ 以下,滴加醋酸酐,保温反应 10~60 分钟;加碳酸氢钠水溶液洗涤除去未反应的酸酐,分层,有机层减压浓缩至干,得布地奈德醋酸酯。

[0013] 然后,布地奈德醋酸酯溶于甲醇,加入甲酸,溶解完全后,降温至 5~13℃,滴加高锰酸钾水溶液,保温反应 1~2 小时,过滤收集滤液,浓缩至干,得 16-α 羟基泼尼松龙醋酸酯。

[0014] 以高氯酸作为溶剂,氮气保护,-30~-10℃ 加入正丁醛,混均,加入 16-α 羟基泼尼松龙醋酸酯,保温反应 1~4 小时,反应完毕后,加水,过滤,滤饼用乙醇重结晶,得到右布地奈德。

[0015] 与现有技术相比,本发明的有益效果:本发明方法转化率高,回收率好,能够有效的将布地奈德的 S 异构体转化为 R 异构体。

### 具体实施方式

[0016] 下面结合试验例及具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明内容所实现的技术均属于本发明的范围。本发明中未特别说明的百分比均为重量百分比。

#### [0017] 实施例 1

[0018] 在反应釜中投入回收布地奈德(R/S=20/80) 50g,加入二氯甲烷 200ml,搅拌溶解完全。然后降温至 0℃,滴加乙酸酐 15ml。滴毕保温反应 30 分钟。然后用碳酸氢钠水溶液洗涤,分层。二氯甲烷层减压浓缩至干,得到布地奈德醋酸酯,式 II,收率。

[0019] 实施例 2

[0020] 在反应釜中投入实施例 1 中得到的布地奈德醋酸酯 57g, 加入甲醇 900ml, 甲酸 10ml, 加热溶解完全。然后降温至 10℃, 滴加 10% 高锰酸钾水溶液 220ml, 滴毕, 保温反应 1.5 小时。反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯, 式 III, 收率 85%。

[0021] 同时分别使用重铬酸钾、三氧化铬代替高锰酸钾, 在相同的条件下, 进行氧化开环反应, 收率分别为 76%, 81%。

[0022] 实施例 3

[0023] 在反应釜中投入高氯酸 600ml, 通氮气, 搅拌。降温至 -20℃ 加入正丁醛 23ml, 然后保持温度加入实施例 2 中得到的布地奈德中间体 48.7g。保温反应 3 小时。反应完全, 将反应液倒入 5L 水中, 过滤, 滤饼用乙醇重结晶, 得到右布地奈德醋酸酯 32.4g, 收率 64.8%。

[0024] R 异构体 :99.2%

[0025] S 异构体 :0.8%

[0026] 实施例 4

[0027] 按照专利 W092/11280 方法, 右布地奈德醋酸酯水解得到右布地奈德, 收率 92.4%。

[0028] R 异构体 :99.2%

[0029] S 异构体 :0.8%

[0030] 实施例 5

[0031] 在反应釜中投入实施例 1 中得到的布地奈德醋酸酯 50g, 加入甲醇 900ml, 甲酸 10ml, 加热溶解完全。然后降温至 10℃, 滴加 20% 高锰酸钾水溶液 200ml, 滴毕, 保温反应 1.5 小时。反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到 16- $\alpha$  羟基泼尼松龙醋酸酯, 式 III。