



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105111273 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201510540243. 9

(22) 申请日 2015. 08. 28

(71) 申请人 湖南玉新药业有限公司

地址 422000 湖南省邵阳市双清区龙须塘战  
备路白云社区

(72) 发明人 申玉良 曹春宇 郑良彬 舒志坚  
刘红 李文来

(74) 专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理  
有限公司 31242

代理人 罗大忱

(51) Int. Cl.

C07J 71/00(2006. 01)

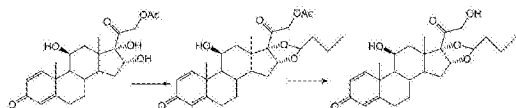
权利要求书2页 说明书3页

(54) 发明名称

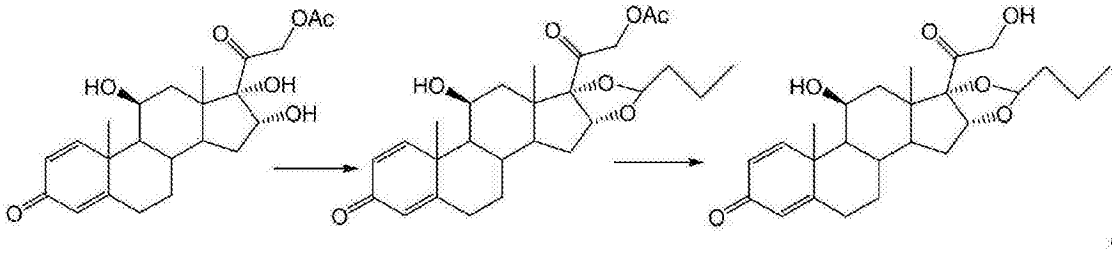
布地奈德的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种布地奈德的制备方法,包括如下步骤:(1)先将式(1)所示的16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯,进行正丁醛缩合,获得布地奈德粗品,(2)然后再水解21位醋酸酯,(3)然后从反应产物中收集产品布地奈德;本发明避免了不稳定性中间体16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙。生产上易于操作可控,布地奈德的总收率也大为提高。反应式如下:



1. 布地奈德的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤: (1) 先将式 (1) 所示的 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯, 进行正丁醛缩合, 获得布地奈德粗品, (2) 然后再水解 21 位醋酸酯, (3) 然后从反应产物中收集产品布地奈德; 反应式如下:



2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 (1) 的正丁醛缩合的方法, 包括如下步骤:

在惰性气氛下, 溶剂中, 将 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯与正丁醛和高氯酸反应, 然后用碱性物质, 调节体系的 PH 到中性, 将反应体系负压浓缩至原体积的 10 ~ 15%。

3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 反应温度为 40 ~ 50 $^{\circ}$ C, 反应时间为 0.5-5 小时。

4. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 40 ~ 50 $^{\circ}$ C 的温度下, 将反应体系负压浓缩至原体积的 10 ~ 15%。

5. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述的溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二氧六环或 2-甲基四氢呋喃。

6. 根据权利要求 2 ~ 5 任一项所述的方法, 其特征在于, 溶剂中, 各个组分的含量为:  
16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯 0.1 ~ 0.5 克 / 毫升溶剂;  
正丁醛 0.05 ~ 1.5 毫升 / 毫升溶剂;  
高氯酸 0.01 ~ 0.05 毫升 / 毫升溶剂。

7. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述的碱性物质选自三乙胺、乙二胺或无机碱。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 (2) 中, 将步骤 (1) 获得的产物, 冷至室温, 将 C1 ~ C3 的一元醇和卤代烷加入反应体系, 溶清, 然后降温, 滴加溶有氢氧化钾的 C1 ~ C3 的一元醇溶液, 控制内温不超过 0 $^{\circ}$ C 反应, 调节 PH 到中性, 45 $^{\circ}$ C 以下浓缩至干, 向体系中加入水, 然后从反应体系中收集布地奈德粗品。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 降温至 -3 ~ -7 $^{\circ}$ C, 滴加溶有氢氧化钾的 C1 ~ C3 的一元醇溶液, 控制内温不超过 0 $^{\circ}$ C, 25 ~ 35 分钟滴完;

然后在 -3 ~ -7 $^{\circ}$ C 反应 20 ~ 60 分钟, 调节 PH 到中性, 45 $^{\circ}$ C 以下浓缩至干, 向体系中加入水, 然后从反应体系中收集布地奈德粗品。

10. 根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述的 C1 ~ C3 的一元醇选自甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇;

所述的卤代烷选自二氯甲烷、三氯甲烷或 1, 2-二氯乙烷;

溶有氢氧化钾的 C1 ~ C3 的一元醇溶液中, 氢氧化钾的含量为 0.05 ~ 0.15 克 / 毫升;

溶有氢氧化钾的 C1 ~ C3 的一元醇溶液的体积用量为 C1 ~ C3 的一元醇的 15 ~ 25%;  
水的加入量为 C1 ~ C3 的一元醇体积的 3 ~ 5 倍。

11. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤(3)中,将步骤(2)获得的布地奈德粗品,在 C1 ~ C3 的一元醇和卤代烷溶液中,加热搅拌回流溶清,在 40 ~ 50℃下浓缩至原体积的 10 ~ 15%,降温至 0℃静置 4 ~ 6 小时,过滤,得布地奈德精品。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于,降温至 0℃静置 4 ~ 6 小时,收集布地奈德精品。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于, C1 ~ C3 的一元醇中,布地奈德粗品的含量为 0.1 ~ 0.3 克 / 毫升,卤代烷的体积用量为 C1 ~ C3 的一元醇的 15 ~ 30%。

## 布地奈德的制备方法

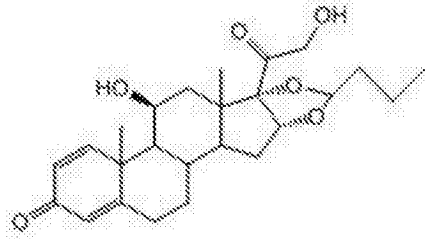
## 技术领域

[0001] 本发明涉及布地奈德的制备方法。

## 背景技术

[0002] 布地奈德为一种用于治疗哮喘疾病的药物,其化学结构式如式(3)所示:

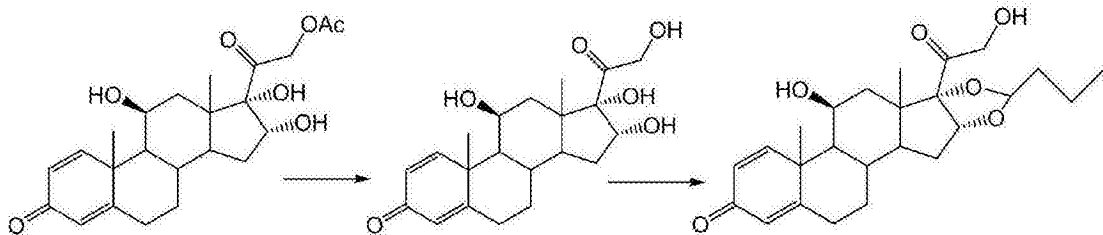
[0003]



(3)

[0004] 目前,常规的制备路线如下:

[0005]



[0006] 现有专利合成工艺线路是先将 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯水解得到 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙,但是由于 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙非常不稳定,非常易于氧化,且容易发生频哪醇重排,因此在 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙的精制在生产操作上条件控制非常严格,而且精制收率比较低,因此最终布地奈德的产品总收率也非常低下,产品生产成本非常高。

## 发明内容

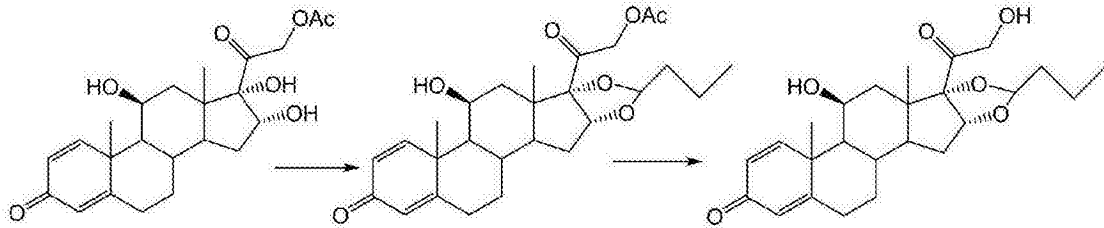
[0007] 本发明的目的是提供一种布地奈德的制备方法,以克服现有技术存在的缺陷。

[0008] 本发明的方法,包括如下步骤:

[0009] (1) 将式(1)所示的 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯,进行正丁醛缩合,(2) 然后再水解 21 位醋酸酯,获得布地奈德粗品,(3) 从反应产物中收集产品布地奈德;

[0010] 反应式如下:

[0011]



[0012] 优选的,步骤(1)的正丁醛缩合的方法,包括如下步骤:

[0013] 在惰性气氛下,溶剂中,将16α-羟基泼尼松龙醋酸酯与正丁醛和高氯酸反应,然后用碱性物质,调节体系的PH到中性,将反应体系负压浓缩至原体积的10~15%;

[0014] 反应温度为40~50℃,反应时间为0.5-5小时;

[0015] 40~50℃的温度下,将反应体系负压浓缩至原体积的10~15%;

[0016] 所述的溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二氧六环或2-甲基四氢呋喃;

[0017] 溶剂中,各个组分的含量为:

[0018] 16α-羟基泼尼松龙醋酸酯0.1~0.5克/毫升溶剂;

[0019] 正丁醛0.05~1.5毫升/毫升溶剂;

[0020] 高氯酸0.01~0.05毫升/毫升溶剂;

[0021] 所述的碱性物质选自三乙胺、乙二胺或无机碱;

[0022] 优选的,步骤(2)所述的水解21位醋酸酯获得布地奈德粗品的方法,包括如下步骤,

[0023] 将步骤(1)获得的产物,冷至室温,将C1~C3的一元醇和卤代烷加入反应体系,溶清,然后降温至-3~-7℃,25~35分钟滴完,滴加溶有氢氧化钾的C1~C3的一元醇溶液,控制内温不超过0℃反应,然后在-3~-7℃反应20~60分钟,调节PH到中性,45℃以下浓缩至干,向体系中加入水,然后从反应体系中收集布地奈德粗品;

[0024] 所述的C1~C3的一元醇选自甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇;

[0025] 所述的卤代烷选自二氯甲烷、三氯甲烷或1,2-二氯乙烷;

[0026] 溶有氢氧化钾的C1~C3的一元醇溶液中,氢氧化钾的含量为0.05~0.15克/毫升;

[0027] 溶有氢氧化钾的C1~C3的一元醇溶液的体积用量为C1~C3的一元醇的15~25%;

[0028] 水的加入量为C1~C3的一元醇体积的3~5倍。

[0029] 优选的,所述的步骤(3)从反应产物中收集产品布地奈德的方法,包括如下步骤:

[0030] 将步骤(2)获得的布地奈德粗品,在C1~C3的一元醇和卤代烷溶液中,加热搅拌回流溶清,在40~50℃下浓缩至原体积的10~15%,降温至0℃静置4~6小时,收集布地奈德精品;

[0031] C1~C3的一元醇中,布地奈德粗品的含量为0.1~0.3克/毫升,卤代烷的体积用量为C1~C3的一元醇的15~30%;

[0032] 所述的C1~C3的一元醇选自甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇;

[0033] 所述的卤代烷选自二氯甲烷、三氯甲烷或1,2-二氯乙烷;

[0034] 得率为80%-95%;HPLC含量99.5%(异构体A 56.5%,异构体B:43%)。

[0035] 所述得率的定义如下:

[0036] 所得布地奈德精品质量 / 投入 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯质量。

[0037] 本发明的有益效果是：

[0038] 本发明的线路,通过一锅煮的方式先将 16, 17 双羟进行正丁醛缩合,然后再水解 21 位醋酸酯得到布地奈德产品,从而避免了不稳定性中间体 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙。生产上易于操作可控,布地奈德的总收率也大为提高。

## 具体实施方式

[0039] 实施例 1

[0040] 向反应釜中加入乙睛 50 毫升,正丁醛 5 毫升,通氮气置换一次之后投入 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯 10 克,,继续同氮气搅拌下加入 70%高氯酸 1 毫升,控制内温 45 度下反应 2 小时,TLC 检测原料反应完全。降至室温,用适量三乙胺调 PH 到中性。然后将其在 50 度左右负压浓缩原体积的 10% ;冷至室温。

[0041] 将甲醇 50 毫升,二氯甲烷 10 毫升加入到反应器中,使物料搅拌溶清,然后降温至零下 5 $^{\circ}$ C 度,保温,慢速滴加溶有 1 克氢氧化钾的 10 毫升甲醇溶液,控制内温不得超过零度,约 30 分钟滴完。滴毕,继续在 -5 度下反应约 40 分钟,TLC 检测原料反应完全。慢慢加入适量冰醋酸调节 PH 到中性,45 度以下浓缩至干,向体系中加入 200 毫升水,搅拌分散后冷至 5 度左右静置 4 小时。抽滤水洗,烘干得到布地奈德粗品 10 克。

[0042] 精制:将布地奈德粗品 10 克用甲醇 50 毫升,二氯甲烷 10 毫升搅拌回流溶清,然后将其浓缩至原体积的 10%,然后将其降温至零度左右静置约 5 小时,过滤,得布地奈德精品 8.5 克。HPLC 含量 99.5% (异构体 A 56.5%, 异构体 B:43%)。

[0043] 实施例 2

[0044] 向反应釜中加入四氢呋喃 50 毫升,正丁醛 5 毫升,通氮气置换一次之后投入 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙醋酸酯 10 克,继续同氮气搅拌下加入 70%高氯酸 1.5 毫升,控制内温 40 度下反应 2 小时,TLC 检测原料反应完全。降至室温,用适量三乙胺调 PH 到中性。然后将其在 40 度左右负压浓缩至原体积的 10% ;冷至室温。

[0045] 将甲醇 50 毫升,二氯甲烷 10 毫升加入到反应器中,使物料搅拌溶清,然后降温至零下五度,保温,慢速滴加溶有 1 克氢氧化钾的 10 毫升甲醇溶液,控制内温不得超过零度,约 30 分钟滴完。滴毕,继续在 -5 度下反应约 40 分钟,TLC 检测原料反应完全。慢慢加入适量冰醋酸调节 PH 到中性,40 度以下浓缩至干,向体系中加入 200 毫升水,搅拌分散后冷至 0 度左右静置 4 小时。抽滤水洗,烘干得到布地奈德粗品 9.5 克。

[0046] 精制:将布地奈德粗品 9.5 克用甲醇 50 毫升,二氯甲烷 10 毫升搅拌回流溶清,然后将其浓缩至原体积的 10%,然后将其降温至零度左右静置约 4 小时,过滤,得布地奈德精品 8.2 克。HPLC 含量 99.6% (异构体 A 56.5%, 异构体 B:43.1%)。