



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109384827 A

(43)申请公布日 2019.02.26

(21)申请号 201710665134.9

(22)申请日 2017.08.07

(71)申请人 正大天晴药业集团股份有限公司  
地址 222062 江苏省连云港市海州区郁州  
南路369号

(72)发明人 刘彦龙 刘飞 胡中元 刑磊  
王宇冰

(51)Int.Cl.

C07J 71/00(2006.01)

C07J 7/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

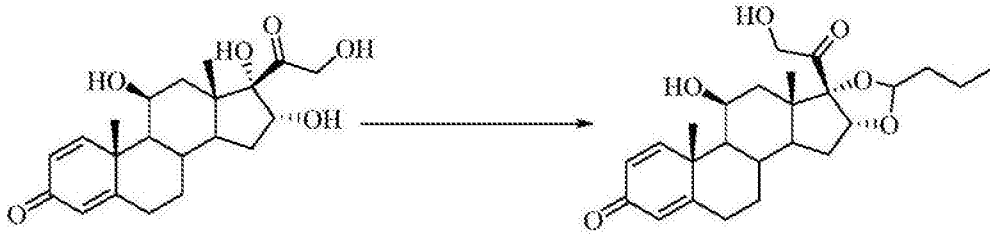
(54)发明名称

一种布地奈德工业化制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种布地奈德工业化制备方法。具体而言,本发明涉及在盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈中,16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙与正丁醛反应制得布地奈德。本发明的方法具有在工业上可实施、重现性好等优势。

1. 一种布地奈德的制备方法,包括:在盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈中,16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙与正丁醛反应,



2. 权利要求1所述的制备方法,其中,将盐酸水溶液和正丁醛加至16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙的二氯甲烷和乙腈中反应制得布地奈德。

3. 权利要求1-2所述的制备方法,其中,盐酸水溶液的浓度为8~10mol/L;优选的盐酸水溶液浓度为9.6mol/L。

4. 权利要求1-2所述的制备方法,其中,盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈的体积比为1:1~1.5:1~1.5;优选的盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈的体积比为1:1.25:1.25。

5. 权利要求1-2所述的制备方法,其中,16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙与正丁醛的摩尔比为1:1.2~2;优选为1:1.67。

6. 权利要求1-2所述的制备方法,其中,每1mol的16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙,所用的盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈的总体积为9~11L,优选的总体积为10.5L。

7. 权利要求1-2所述的制备方法,其中,反应温度为-5 $^{\circ}$ C~室温或0 $^{\circ}$ C~室温。

8. 权利要求1-2所述的制备方法,其中,反应时间为1h~2h。

9. 权利要求1-2所述的制备方法,其中,所述反应结束后还包括后处理步骤,所述后处理步骤包括:加水,并用二氯甲烷萃取,再加异丙醚,浓缩析晶得布地奈德粗品。

10. 权利要求9所述的制备方法,其中,后处理结束后还包括使用甲醇对布地奈德粗品进行重结晶。

## 一种布地奈德工业化制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学合成技术领域,具体涉及一种布地奈德工业化制备方法。

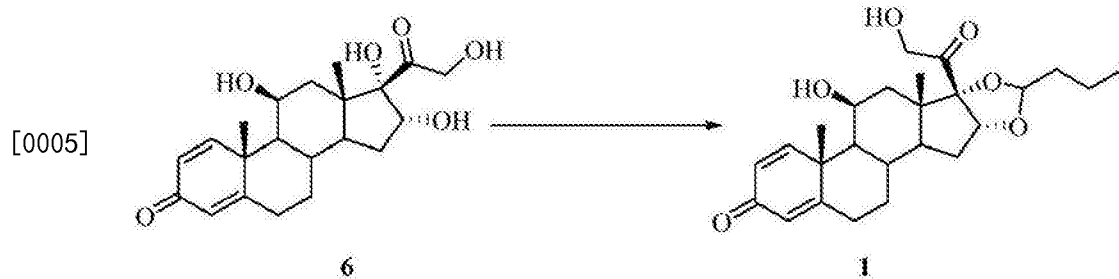
### 背景技术

[0002] 布地奈德(budesonide)是由阿斯利康制药公司研发的一种非卤化糖皮质激素,于1981年在瑞典上市。它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。布地奈德的22位碳为R和S手性立体异构体,R构型抗炎效果要比S构型的高2~3倍。目前由于单独合成R型异构体比较困难,因此,在实际应用中,通常使用两种异构体的混合物。

[0003] 布地奈德的合成路线和工艺国内外已有很多报道。W09211280、CN103724396、CN103665093、CN103694306以及CN102060906等皆公开了制备R-布地奈德的拆分方法;EP0164636及CN101717428均采用16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙经过一步反应制备布地奈德的方法;CN101279997公开了由醋酸泼尼松龙经过五步反应合成布地奈德的方法,总收率为23%。W0201612089中采用16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙在稀盐酸中与正丁醛反应,工业化后发现重现性不好,只能采用降低反应温度的方法。目前,布地奈德工业化生产的研究文献报道的还比较少,从实验室合成工艺放大到工业化生产的反应条件控制还不清楚,这都有待于进一步的研究。

### 发明内容

[0004] 一方面,本发明提供一种布地奈德(化合物1)的制备方法,包括:在盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈中,16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6)与正丁醛反应。



[0006] 具体的,本发明提供一种布地奈德(化合物1)的制备方法,包括:将盐酸水溶液和正丁醛加至16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6)的二氯甲烷和乙腈中进行反应。

[0007] 在本发明的一些实施方式中,所述盐酸水溶液的浓度为8~10mol/L;优选的盐酸水溶液浓度为9.6mol/L。

[0008] 在本发明的一些实施方式中,盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈的体积比为1:1~1.5:1~1.5;优选的盐酸水溶液、二氯甲烷和乙腈的体积比为1:1.25:1.25。

[0009] 在本发明的一些实施方式中,16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6)与正丁醛的摩尔比为1:1.2~2;优选为1:1.67。

[0010] 在本发明的一些实施方式中,每1mol的16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6),所用的盐酸

水溶液、二氯甲烷和乙腈的总体积为9~11L,优选的总体积为10.5L。

[0011] 在本发明的一些实施方式中,将盐酸水溶液和正丁醛加至16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6)的二氯甲烷和乙腈中,此时的温度保持为-5℃~5℃。

[0012] 在本发明的一些实施方式中,所述反应的反应温度为-5℃~室温或0℃~室温。

[0013] 在本发明的一些实施方式中,所述反应的反应时间为1h~2h。

[0014] 在本发明的一些实施方式中,所述反应优选在惰性气体例如氮气的保护下进行。

[0015] 在本发明的一些实施方式中,所述反应结束后还包括后处理步骤,所述后处理步骤包括:加水,并用二氯甲烷萃取,再加异丙醚,浓缩析晶。

[0016] 具体的,所述后处理步骤包括:向反应体系中加水搅拌,二氯甲烷萃取,所得有机层依次进行洗涤、干燥、过滤,滤液加入异丙醚,搅拌浓缩至一定体积,冷却析晶。

[0017] 在本发明的一些实施方式中,所述后处理步骤中,所加水的体积为反应液体积的0.2-0.3倍;加水搅拌的时间为10~30min。

[0018] 在本发明的一些实施方式中,所述后处理步骤中,所得有机层经碱液例如饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤、干燥剂例如无水硫酸钠干燥。

[0019] 在本发明的一些实施方式中,所述后处理步骤中,所加入异丙醚的体积为所加水体积的2-3倍,搅拌,浓缩至中间体6投料重量(重量以kg计)的2~2.2倍体积(体积以L计)。

[0020] 进一步,在本发明的一些实施方式中,所述后处理得到布地奈德粗品还包括精制步骤,所述精制步骤包括:使用甲醇对布地奈德粗品进行重结晶。

[0021] 具体的,所述精制步骤包括:布地奈德粗品中加入甲醇,溶清,浓缩,再冷却、过滤和干燥,得到布地奈德精制品。

[0022] 在本发明的一些实施方式中,所述精制步骤中,加入甲醇的体积(体积以L计)是布地奈德粗品重量(重量以kg计)的8倍以上或10倍以上。

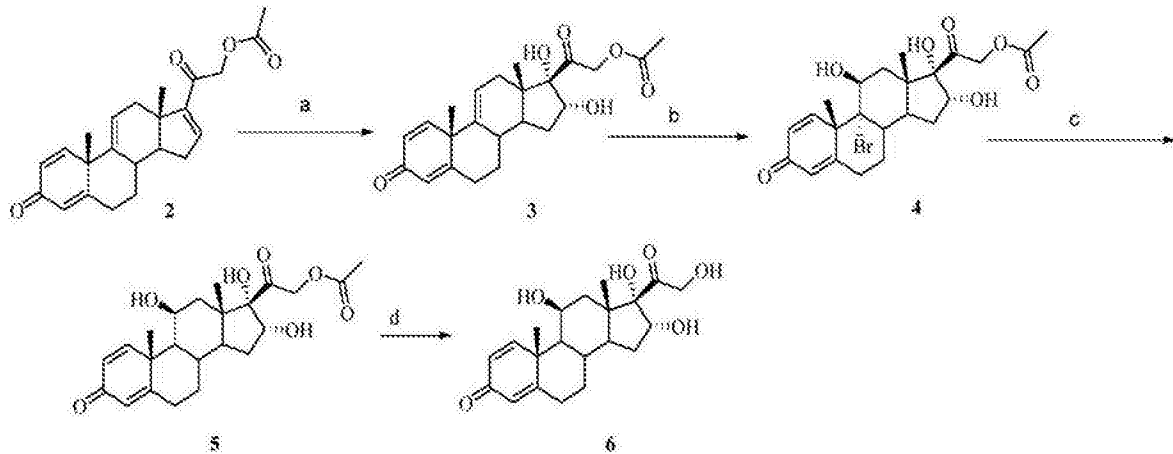
[0023] 在本发明的一些实施方式中,所述精制步骤在惰性气体例如氮气的保护下进行。

[0024] 在本发明的一些实施方式中,所述精制步骤中,浓缩是将反应液体积(体积以L计)浓缩至布地奈德粗品重量(重量以kg计)的1.8-2.2倍;浓缩在常压和65℃下进行。

[0025] 在本发明的一些实施方式中,所述精制步骤中,冷却温度为10~20℃;静置析晶8-10小时。

[0026] 另一方面,本发明提供了一种16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6)制备方法,包括如下步骤:

[0027]



[0028] (a) 中间体2在丙酮和水中溶解,加入甲酸和高锰酸钾,反应得到中间体3;

[0029] (b) 将水、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)和高氯酸加至中间体3的四氢呋喃溶液中,反应得到中间体4;

[0030] (c) 在丙酮、六水合三氯化铬和锌粉中,滴加巯基乙酸和中间体4的DMF溶液,反应得到中间体5;

[0031] (d) 中间体5在甲醇和二氯甲烷中溶解,滴加氢氧化钠甲醇溶液,反应得到中间体6。

[0032] 具体地,本发明提供了一种16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6)制备方法,包括如下步骤:

[0033] (a) 室温搅拌下,中间体2在丙酮和水(体积比为1:0.052)中溶解;依次加入甲酸和高锰酸钾,室温搅拌反应;加入饱和亚硫酸氢钠溶液淬灭反应,抽滤除去二氧化锰和一些固体杂质,滤液减压蒸除丙酮,抽滤、滤饼水洗得中间体3;

[0034] (b) 依次将水、NBS和高氯酸加至中间体3的THF溶液中,室温搅拌反应;用饱和碳酸氢钠溶液中和反应液,并将其加至水中,室温搅拌析晶,抽滤、滤饼水洗得中间体4;

[0035] (c) 室温搅拌下,六水合三氯化铬和锌粉于丙酮中;依次将巯基乙酸、中间体4的DMF溶液滴至上述溶液中,滴毕,室温搅拌反应。减压蒸除丙酮,加入纯化水搅拌析晶,抽滤,滤饼用甲醇:二氯甲烷(体积比为1:1)搅拌回流1h,趁热抽滤,滤液浓缩,冷却至室温析晶,抽滤得中间体5;

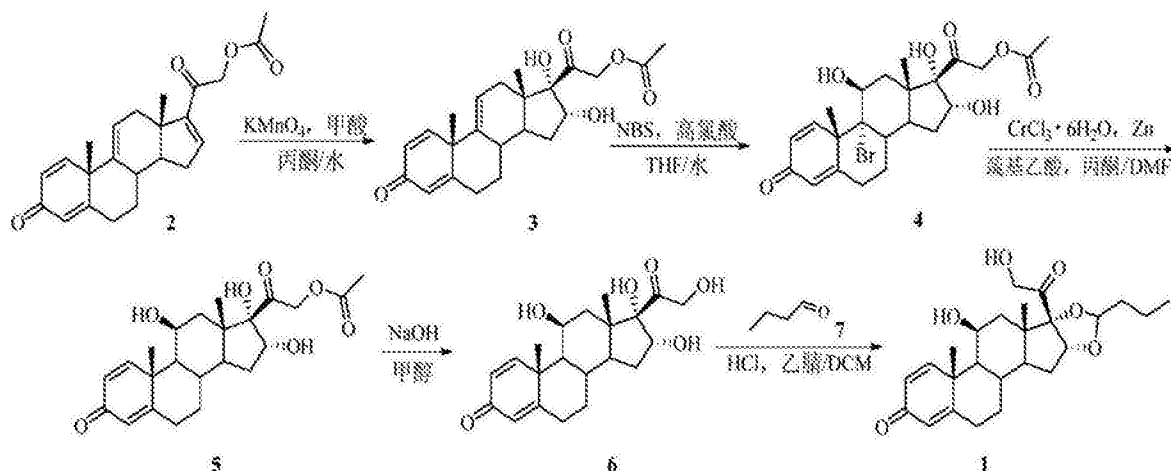
[0036] (d) 室温搅拌下,中间体5在甲醇和二氯甲烷(体积比为1:1)中溶解;滴加氢氧化钠甲醇溶液,滴毕,室温反应。加入冰乙酸中和反应液后,浓缩,剩余物中加入水搅拌,抽滤、滤饼用水洗涤,得中间体6。

### 具体实施例

[0037] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述,但本发明的保护范围并不仅限于此。

[0038] 本发明的合成路线如下所示:

[0039]



[0040] 实施例1:16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-三羟基孕甾-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮-21-乙酸酯(中间体3)

[0041] 将中间体2(纯度99%,1kg,2.73mol)、丙酮(50L)和纯化水(2.6L)加至反应釜中,室温搅拌溶解;依次加入甲酸(0.4L,10.60mol)和高锰酸钾(1.2kg,7.59mol),室温搅拌反应1h。加入饱和亚硫酸氢钠溶液(10L)淬灭反应,抽滤除去二氧化锰和一些固体杂质,滤液减压蒸除丙酮,有大量白色固体析出,抽滤、滤饼水洗得中间体3(1.01kg,92.2%)。mp 214~215 $^{\circ}$ C。ESI-MS(m/z):401[M+H] $^{+}$ 。

[0042] 实施例2:9 $\alpha$ -溴代-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-四羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮-21-乙酸酯(中间体4)

[0043] 依次将水(6L)、NBS(0.62kg,3.48mol)和1.75mol/L高氯酸(3.3L,5.78mol)加至中间体3(1kg,2.50mol)的THF(26L)溶液中,室温搅拌反应1h。用饱和碳酸氢钠溶液(3L)中和反应液,并将其加至纯化水(100L)中,室温搅拌析晶,抽滤、滤饼水洗得中间体4(1.17kg,94.5%)。mp 133~135 $^{\circ}$ C;ESI-MS(m/z):497[M+H] $^{+}$ ;  $^1$ H NMR(500MHz,CDC1 $_3$ ) $\delta$ :7.30(d,J=10.0Hz,1H),6.15(d,J=10.0Hz,1H),5.90(s,1H),5.34(d,J=5.25Hz,1H),4.60(m,2H),4.51(m,1H),4.48(brs,1H),4.27(brs,1H),4.09(d,J=5.3Hz,1H),2.51(m,1H),2.27(m,1H),2.19(s,3H),1.74~1.99(m,4H),1.51(d,J=13.0Hz,1H),1.42(s,3H),1.38(s,1H),0.90~1.00(m,2H),0.86(s,3H)。

[0044] 实施例3:11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-四羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮-21-乙酸酯(中间体5)

[0045] 将丙酮(3L)、六水合三氯化铬(28g,0.11mol)和锌粉(200g,3.08mol)加至反应釜中,室温搅拌;依次将巯基乙酸(300ml,4.33mol)、中间体4(1kg,2.02mol)的DMF(2L)溶液滴至上述反应液中,滴毕,室温搅拌反应2h。减压蒸除丙酮,加入纯化水(10L)搅拌析晶,抽滤,滤饼用甲醇:二氯甲烷(1:1,20L)搅拌回流1h,趁热抽滤,滤液65 $^{\circ}$ C常压浓缩至2L,冷却至室温析晶,抽滤得中间体5(634.6g,75.3%)。mp 211~213 $^{\circ}$ C;ESI-MS(m/z):419[M+H] $^{+}$ ;  $^1$ H NMR(500MHz,CDC1 $_3$ ) $\delta$ :7.32(d,J=10.2Hz,1H),6.17(d,J=10.2Hz,1H),5.89(s,1H),5.35(d,J=5.2Hz,1H),4.63(m,2H),4.50(m,1H),4.45(brs,1H),4.28(brs,1H),4.10(d,J=5.2Hz,1H),2.52(m,1H),2.26(m,1H),2.20(s,3H),1.75~1.98(m,5H),1.53(d,J=13.1Hz,1H),1.41(s,3H),1.36(s,1H),1.01~1.10(m,2H),0.84(s,3H)。

[0046] 实施例4:16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(中间体6)

[0047] 将中间体5(600g,1.44mol)、甲醇(6L)和二氯甲烷(6L)加至反应釜中,室温搅拌溶解;滴加0.5mol/L氢氧化钠甲醇溶液(600ml,0.30mol),滴毕,室温反应2h。加入冰乙酸(21ml,0.37mol)中和反应液后,减压浓缩,剩余物中加入纯化水(1.2L)搅拌,有白色固体析出,抽滤、滤饼用纯化水(600ml)洗涤,得白色固体中间体6(491.7g,91.1%)。mp 229~230 $^{\circ}$ C;ESI-MS(m/z):377[M+H]<sup>+</sup>。

[0048] 实施例5:布地奈德(化合物1)

[0049] 依次将9.6mol/L盐酸(3.6L)和中间体7即正丁醛(纯度99%,180ml,2.00mol)滴至中间体6(450g,1.20mol)的乙腈(4.5L)和二氯甲烷(4.5L)溶液中,滴毕,室温搅拌反应1h。加入纯化水(2.5L),搅拌30min,分液,水相用二氯甲烷(1L $\times$ 2)萃取,合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠溶液(2L $\times$ 3)和饱和氯化钠溶液(2L)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液加入异丙醚(5L),搅拌均匀,65 $^{\circ}$ C常压浓缩至1L,冷却至室温,待析晶完全,抽滤得布地奈德粗品(431g)。

[0050] 布地奈德精制:

[0051] 氮气保护下,于5L四口反应瓶中加入无水甲醇(4310mL)和布地奈德粗品(431g),搅拌回流至溶清,维持温度常压浓缩料液至800ml~900ml;浓缩结束后,降温,控制料液温度在10~20 $^{\circ}$ C静置析晶10小时,抽滤,滤饼于48~52 $^{\circ}$ C减压烘干6小时,得到布地奈德精制品,收率95%,根据2015版药典记载的方法检测溶剂残留,未检测到二氯甲烷、乙腈和异丙醚有残留,而甲醇残留量在规定限度内。mp 221~231 $^{\circ}$ C;ESI-MS(m/z):431[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ :7.31(d,J=10.2Hz,0.5H),7.30(d,J=10.0Hz,0.5H),6.25~6.27(m,1H),6.02(s,1H),4.91~5.17(m,1H),4.61~4.91(m,1H),4.56~4.61(d,J=20.0Hz,1H),4.49~4.56(m,1H),4.20~4.26(d,J=20.0Hz,1H),2.85(brs,2H),2.58(m,1H),2.35(m,1H),2.01~2.19(m,3H),1.55~1.83(m,5H),1.50(s,1H),1.47(s,3H),1.32~1.44(m,2H),1.09~1.21(m,2H),0.89~0.99(m,6H)。

[0052] 实施例6和实施例7

[0053] 与实施例5相同的步骤制得了布地奈德粗品,并进一步制得了布地奈德精制品,收率与实施例5差不多。

[0054] 实施例8分别检测实施5、实施例6和实施例7的布地奈德粗品和精制品的纯度以及构型比例,见下表

[0055]

	实施例	纯度%	R-构型%	S-构型%		纯度%	R-构型%	S-构型%
布地奈德粗品	5	99.31	46.23	53.08	布地奈德精制品	99.94	52.32	47.62
	6	99.15	44.17	54.98		99.93	51.80	48.13
	7	99.22	48.61	50.61		99.76	51.46	48.30

[0056] 其中,实施例5、实施例6和实施例7所得的布地奈德精制品的单杂小于0.1%。

[0057] 其中,布地奈德纯度测定方法(HPLC归一化法)如下:

[0058] 色谱柱Thermo ODS Hypersil(150mm $\times$ 4.6mm,3 $\mu$ m);流动相A磷酸钠缓冲液(取磷

酸二氢钠3.17g,加水1000ml溶解,用磷酸调至pH(3.2±0.1):乙腈:乙醇(68:32:2),B磷酸钠缓冲液(pH3.2):乙腈(50:50),梯度洗脱;流速1.0ml/min;检测波长240nm;柱温50℃。