



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109485689 A

(43)申请公布日 2019.03.19

(21)申请号 201910014927.3

(22)申请日 2019.01.08

(71)申请人 黑龙江中医药大学

地址 150040 黑龙江省哈尔滨市香坊区和  
平路24号

(72)发明人 陈宏 陈群 隋博文 刘征

栾俊琦 赵文成 孙洪强

(74)专利代理机构 北京辰权知识产权代理有限

公司 11619

代理人 肖文文

(51)Int.Cl.

C07J 71/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

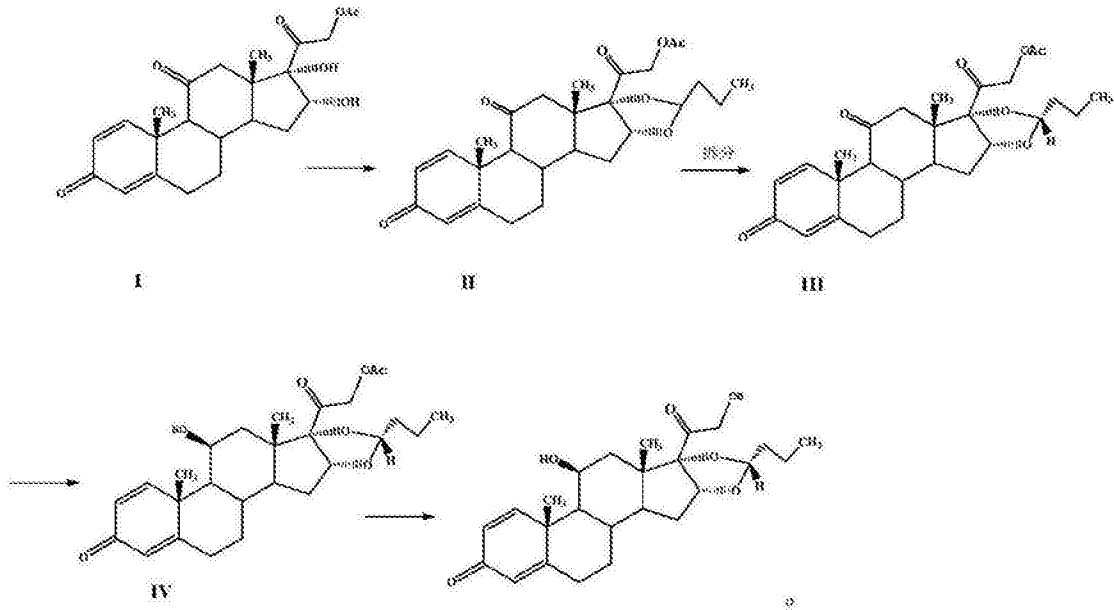
(54)发明名称

小儿哮喘药布地奈德的制备方法

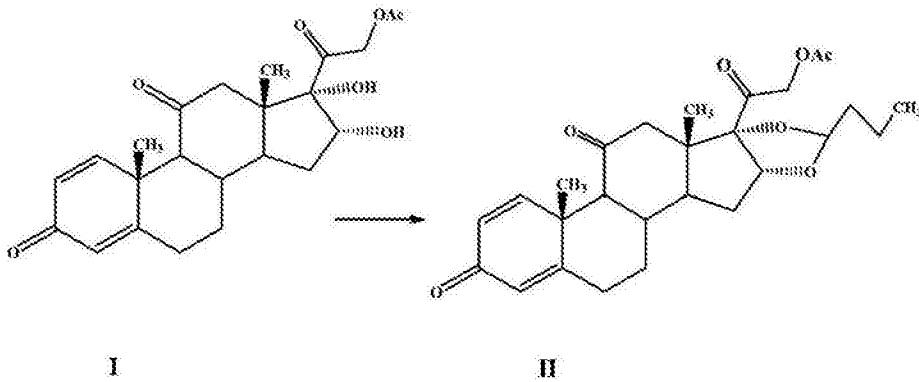
(57)摘要

本发明公开了一种小儿哮喘药布地奈德的制备方法。该方法以化合物I为原料,先与正丁醛进行缩合反应,在该缩合反应时采用酸性离子液体作为催化剂和溶剂,相对于传统的盐酸、硫酸和高氯酸等无机酸催化剂,可以提高反应的产率和对映体选择性,后处理也更为方便和简单,同时避免了先还原11位酮羰基而带来的11位羟基与丁醛反应而生成副产物。在与丁醛缩合后即进行拆分可以将不需要的S构型提前分离除去,从而节约了后续反应和处理的成本,该步骤的拆分效果也比较理想。本发明的制备方法步骤简单、产率高、对映体选择性高和成本低,适于大规模工业化生产。

1. 一种布地奈德的制备方法,其特征在于该方法以化合物I为原料,与正丁醛反应后生成化合物II,用手性试剂进行拆分,得到R构型的化合物III,然后还原、脱去酯基得到R构型的布地奈德,

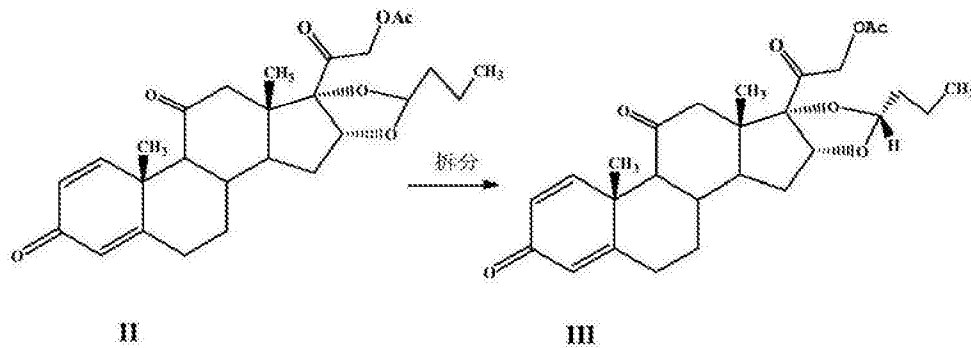


2. 根据权利要求1所述的布地奈德的制备方法,其特征在于该方法包括下列步骤:  
步骤(1):



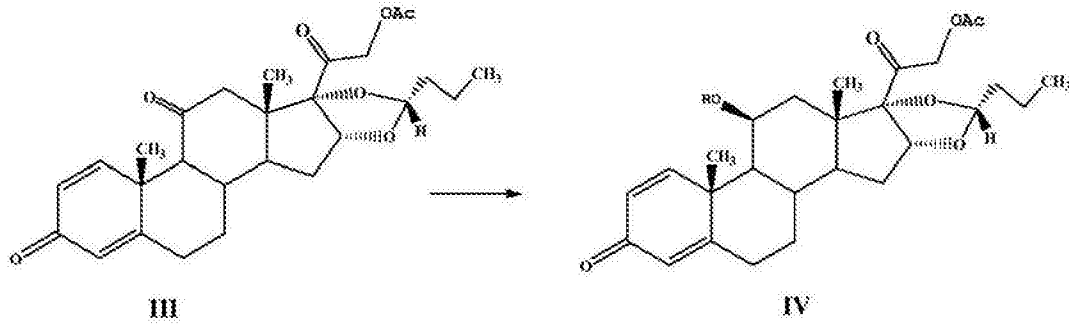
化合物I和正丁醛在酸性离子液体中缩合;

步骤(2):

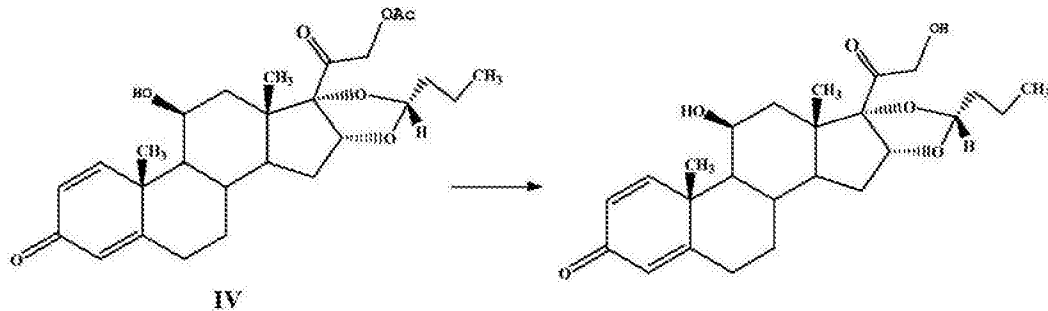


化合物II在有机溶剂中使用手性拆分试剂进行拆分;

步骤(3):



化合物III在溶剂中被还原剂还原得化合物IV；  
步骤(4)：



化合物IV于溶剂中在碱存在下脱去酯基生成布地奈德。

3. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(1)中所述离子液体为咪唑类离子液体、吡啶类或季胺类离子液体,优选1-丁基-3-甲基咪唑硫酸氢盐([BMIM]HSO<sub>4</sub>)、N-乙基吡啶硫酸氢盐([EPy]HSO<sub>4</sub>)、四乙基铵硫酸氢盐([TEAm]HSO<sub>4</sub>)、1-丁基磺酸-3-甲基咪唑硫酸氢盐([BHSO<sub>3</sub>MIM]HSO<sub>4</sub>),该酸性离子液体可以代替现有的酸作为催化剂。

4. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(1)中正丁醛与化合物I的摩尔比为(1-1.5):1,优选(1.1-1.3):1;反应温度为30℃-80℃;反应时间为2h-10h。

5. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(2)中拆分试剂为(+)-樟脑磺酸或(+)-酒石酸。

6. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(2)中有机溶剂优选醇类和卤代烷烃溶剂的混合溶剂,优选甲醇、乙醇和二氯甲烷或三氯甲烷的混合溶剂,醇类溶剂与卤代烷烃的体积比例优选(5-10):1,反应温度优选30℃-50℃。

7. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(3)中反应所用溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、异丙醚或四氢呋喃。

8. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(3)中还原剂为硼氢化钠或四氢铝锂;反应温度为0℃-5℃。

9. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(4)中反应所用溶剂为四氢呋喃、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇或叔丁醇。

10. 根据权利要求2所述的布地奈德的制备方法,其特征在于步骤(4)中所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸氢钾;反应温度为0℃-5℃;反应时间为1h-3h。

## 小儿哮喘药布地奈德的制备方法

### 技术领域

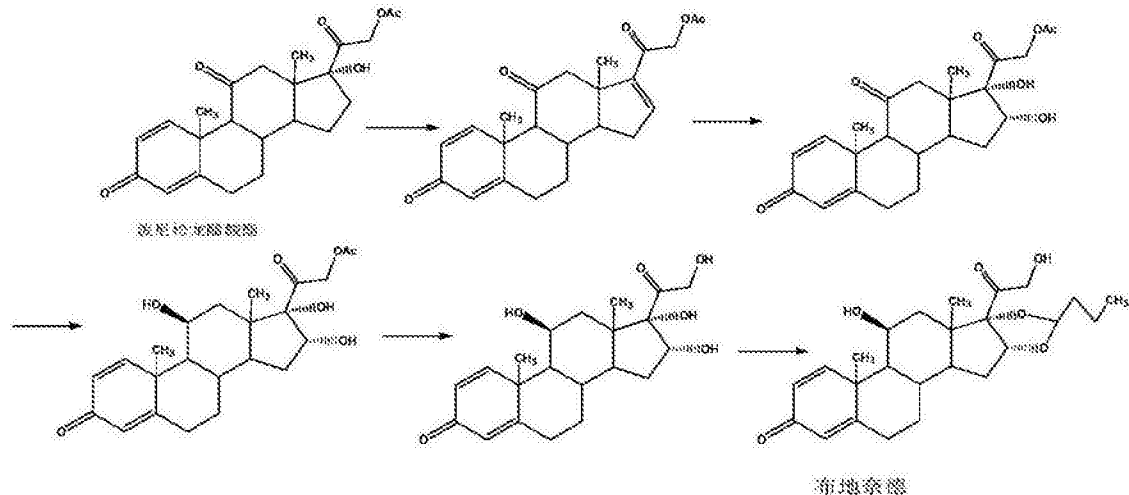
[0001] 本发明涉及药物的制备方法,具体涉及一种小儿哮喘药布地奈德的制备方法。

### 背景技术

[0002] 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或系统作用比,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。

[0003] 布地奈德的合成路线和工艺国内外已有很多报道。W0 8705028,W0 9211280,CN103724396,CN 103665093,CN 103694306,CN 102060906等皆公开了制备R-布地奈德的方法。EP 0164636,US 3929768,CN 103275168,CN 101717428等报道了由16 $\alpha$ -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。CN101279997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。

[0004]

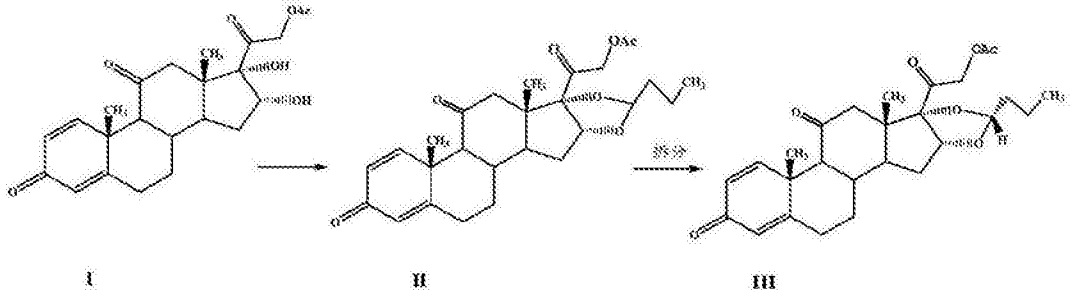


[0005] 上述方法一是合成路线较长,需要至少五步以上的反应,反应总产率低,反应过程中使用昂贵或剧毒试剂,另一方面,上述制备过程中都是在最后一步拆分R和S构型,使得S构型一直反应到最后一步才被分离出去,整体路线不够经济和合理。因此,需要开发新的布地奈德制备方法。

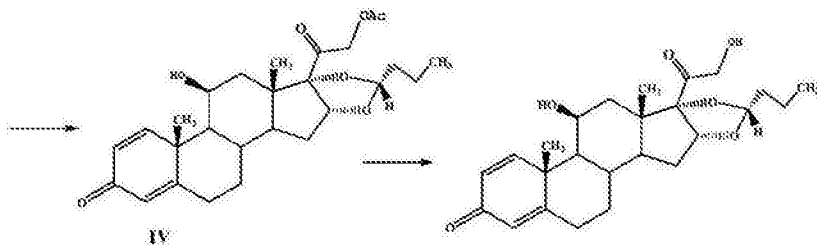
### 发明内容

[0006] 本发明的主要目的在于提供布地奈德的制备方法,该方法以化合物I (16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -22(R,S)-二羟基-21-乙酰氧基-1,4-孕甾二烯-3,11,20-三酮)为原料,与正丁醛反应后生成

化合物II (16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -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), 然后用手性试剂进行拆分, 得到R构型的化合物III, 然后还原、脱去酯基得到R构型的布地奈德。该制备方法在11位的酮羰基还原之前与丁醛进行缩合反应, 避免了11为羟基与丁醛所产生的副产物, 在缩合后就进行了拆分, 拆分更为容易, 整个反应路线更为经济和节约成本。



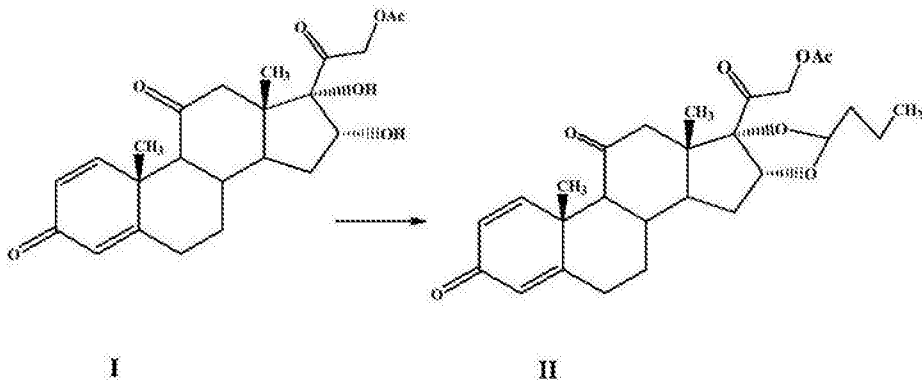
[0007]



[0008] 该方法包括下列步骤:

[0009] 步骤(1):

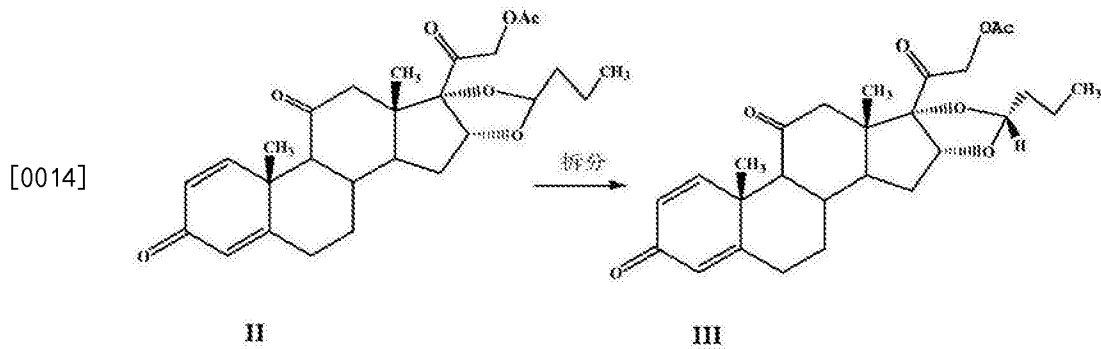
[0010]



[0011] 化合物I和正丁醛在酸性离子液体中缩合, 所述离子液体为咪唑类离子液体、吡啶类或季胺类离子液体, 优选1-丁基-3-甲基咪唑硫酸氢盐 ([BMIM]HSO<sub>4</sub>)、N-乙基吡啶硫酸氢盐 ([EPy]HSO<sub>4</sub>)、四乙基铵硫酸氢盐 ([TEAm]HSO<sub>4</sub>)、1-丁基磺酸-3-甲基咪唑硫酸氢盐 ([BHSO<sub>3</sub>MIM]HSO<sub>4</sub>), 该酸性离子液体可以代替现有的酸作为催化剂。

[0012] 正丁醛与化合物I的摩尔比为(1-1.5):1, 优选(1.1-1.3):1; 反应温度为30℃-80℃; 反应时间为2h-10h。

[0013] 步骤(2):

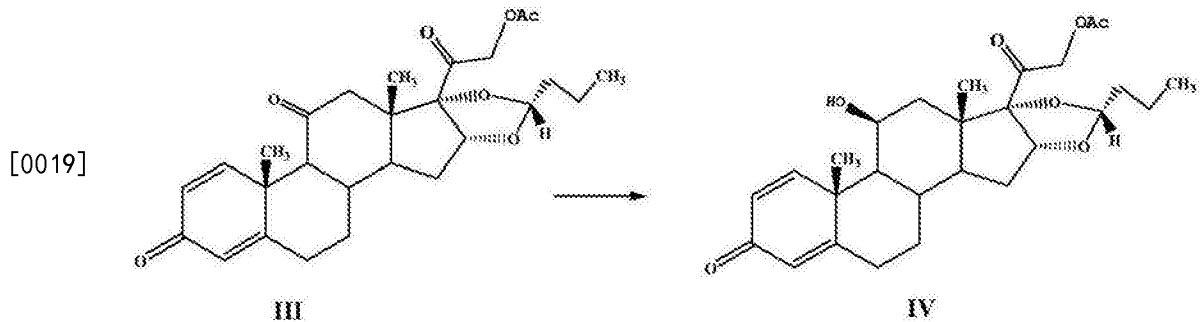


[0015] 化合物II在有机溶剂中使用手性拆分试剂进行拆分,拆分试剂优选(+)-樟脑磺酸、(+)-酒石酸。

[0016] 有机溶剂优选醇类和卤代烷烃溶剂的混合溶剂,优选甲醇、乙醇和二氯甲烷或三氯甲烷的混合溶剂,醇类溶剂与卤代烷烃的体积比例优选(5-10):1。

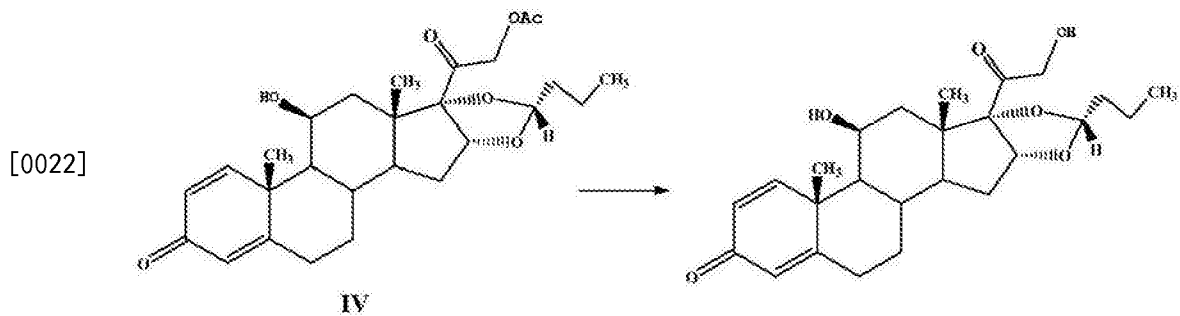
[0017] 反应温度优选30℃-50℃。

[0018] 步骤(3):



[0020] 化合物III在溶剂中被还原剂还原得化合物IV,反应所用溶剂优选甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、异丙醚或四氢呋喃;还原剂优选硼氢化钠或四氢铝锂;反应温度为0℃-5℃。

[0021] 步骤(4):



[0023] 化合物IV于溶剂中在碱存在下脱去酯基生成布地奈德。反应所用溶剂优选四氢呋喃、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、氢氧化钾或碳酸氢钾;反应温度优选为0℃-5℃;反应时间优选为1h-3h。

[0024] 有益效果:

[0025] 本发明以化合物I为原料,先与正丁醛进行缩合反应,在该缩合反应时采用酸性离子液体作为催化剂和溶剂,相对于传统的盐酸、硫酸和高氯酸等无机酸催化剂,可以提高反应的产率和对映体选择性,后处理也更为方便和简单,同时避免了先还原11位酮羰基而带来的11位羟基与丁醛反应而生成副产物。在与丁醛缩合后即进行拆分可以将不需要的S构

型提前分离除去,从而节约了后续反应和处理的成本,该步骤的拆分效果也比较理想。本发明的制备方法步骤简单、产率高、对映体选择性高和成本低,适于大规模工业化生产。

### 具体实施方式

[0026] 以下实施方式对本发明的原理和特征进行描述,所举实例只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。

[0027] 实施例1

[0028] 步骤(1):

[0029] 在10L三口烧瓶中,加入3L1-丁基-3-甲基咪唑硫酸氢盐([BMIM]HSO<sub>4</sub>)和2L二氯甲烷,加入40g (0.56mol) 正丁醛和208g (0.5mol) 化合物I,于30℃搅拌反应10h,TLC监测反应至反应完全。将反应液直接减压浓缩至无液体流出,析出大量白色固体,抽滤。滤液主要为离子液体,可直接回收套用。滤饼用二氯甲烷(200ml)淋洗,得白色固体231.9g(产率98.7%),其异构体R、S比例为85:15。

[0030] 步骤(2):

[0031] 将150g (0.32mol) 化合物II和5L无水乙醇和1L二氯甲烷加至10L三口瓶中,于室温搅拌溶解。加入160g (+)-樟脑磺酸(0.69mol),加热至50℃,固体完全消失,保温反应2h。冷却至5℃,体系中析出大量白色固体,抽滤后将固体溶于纯化水(350ml)和乙醇(443ml)的混合溶剂中,降温至0℃,滴加0.06mol/L碳酸氢钠溶液调至pH 7.5。将反应液减压浓缩至无液体流出,抽滤,滤饼用纯化水淋洗,干燥,得108g化合物III(产率72.3%)。

[0032] 步骤(3):

[0033] 将100g (0.21mol) 化合物III加入到10L三口烧瓶中,加入甲醇4L,于0℃-5℃下搅拌溶清,分批加入硼氢化钠15g,TLC监测反应至反应完全。向反应物中加入1L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,干燥至恒重得白色固体98g(产率98%),直接用于下一步骤。

[0034] 步骤(4):

[0035] 将100g (0.21mol) 化合物IV加入到10L三口烧瓶中,加入甲醇5L,2N的氢氧化钠的甲醇溶液调pH为10-11,于0℃-5℃搅拌反应3h,用20%的冰醋酸调pH为6-7,反应物于50℃下减压浓缩至干,残留物用水500mL打浆,过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得布地奈德的固体。向布地奈德固体中加入2L乙醇,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余1/3量溶剂,于0℃冰箱静置24h,过滤,滤饼减压干燥至恒重,重复精制一次得到布地奈德的精制品白色固体80.3g(产率89.0%),化学纯度99.9%,对映体纯度99.8%。

[0036] 实施例2

[0037] 步骤(1):

[0038] 在10L三口烧瓶中,加入6L N-乙基吡啶硫酸氢盐([EPy]HSO<sub>4</sub>)和1L二氯甲烷,加入40g (0.56mol) 正丁醛和208g (0.5mol) 化合物I,于30℃搅拌反应5h,TLC监测反应至反应完全。将反应液直接减压浓缩至无液体流出,析出大量白色固体,抽滤。滤液主要为离子液体,可直接回收套用。滤饼用二氯甲烷(200ml)淋洗,得白色固体223.7g(产率95.2%),其异构体R、S比例为87:13。

[0039] 步骤(2):

[0040] 将150g (0.32mol) 化合物II和5L无水乙醇和1L二氯甲烷加至10L三口瓶中,于室温搅拌溶解。加入120g (+)-酒石酸 (0.8mol),加热至40℃,固体完全消失,保温反应3h。冷却至5℃,体系中析出大量白色固体,抽滤后将固体溶于纯化水(300ml)和乙醇(400ml)的混合溶剂中,降温至0℃,滴加0.06mol/L碳酸氢钠溶液调至pH 7.5。将反应液减压浓缩至无液体流出,抽滤,滤饼用纯化水淋洗,干燥,得103g化合物III (产率68.7%)。

[0041] 步骤(3):

[0042] 将100g (0.21mol) 化合物III加入到10L三口烧瓶中,加入甲醇5L,于0℃-5℃下搅拌溶清,分批加入四氢铝锂20g,TLC监测反应至反应完全。向反应物中分多次加入1L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,干燥至恒重得白色固体95g (产率95%),直接用于下一步骤。

[0043] 步骤(4):

[0044] 将100g (0.21mol) 化合物IV加入到10L三口烧瓶中,加入乙醇5L,2N的氢氧化钾的乙醇溶液调pH为10-11,于0℃-5℃搅拌反应2h,用20%的冰醋酸调pH为6-7,反应物于50℃下减压浓缩至干,残留物用水500mL打浆,过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得布地奈德的固体。向布地奈德固体中加入2L乙醇,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余1/3量溶剂,于0℃冰箱静置24h,过滤,滤饼减压干燥至恒重,重复精制一次得到布地奈德的精制品白色固体83.1g (产率91.0%),化学纯度99.9%,对映体纯度99.9%。

[0045] 实施例3

[0046] 步骤(1):

[0047] 在10L三口烧瓶中,加入3L四乙基铵硫酸氢盐([TEAm]HSO<sub>4</sub>)和2L二氯甲烷,加入40g (0.56mol) 正丁醛和208g (0.5mol) 化合物I,于50℃搅拌反应4h,TLC监测反应至反应完全。将反应液直接减压浓缩至无液体流出,析出大量白色固体,抽滤。滤液主要为离子液体,可直接回收套用。滤饼用二氯甲烷(400ml)淋洗,得白色固体227.7g (产率96.9%),其异构体R、S比例为89:11。

[0048] 步骤(2):

[0049] 将150g (0.32mol) 化合物II和5L无水乙醇和1L三氯甲烷加至10L三口瓶中,于室温搅拌溶解。加入160g (+)-樟脑磺酸(0.69mol),加热至40℃,固体完全消失,保温反应2h。冷却至5℃,体系中析出大量白色固体,抽滤后将固体溶于纯化水(350ml)和乙醇(500ml)的混合溶剂中,降温至0℃,滴加0.06mol/L碳酸氢钠溶液调至pH 7.5。将反应液减压浓缩至无液体流出,抽滤,滤饼用纯化水淋洗,干燥,得114.7g化合物III (产率76.8%)。

[0050] 步骤(3):

[0051] 将100g (0.21mol) 化合物III加入到10L三口烧瓶中,加入乙醇4L,于0℃-5℃下搅拌溶清,分批加入硼氢化钠15g,TLC监测反应至反应完全。向反应物中加入1L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,干燥至恒重得白色固体92g (产率92%),直接用于下一步骤。

[0052] 步骤(4):

[0053] 将100g (0.21mol) 化合物IV加入到10L三口烧瓶中,加入乙醇5L,2N的氢氧化钠的乙醇溶液调pH为10-11,于0℃-5℃搅拌反应3h,用20%的冰醋酸调pH为6-7,反应物于50℃下减压浓缩至干,残留物用水500mL打浆,过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得布地奈德的固体。



向布地奈德固体中加入2L乙醇,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余1/3量溶剂,于0℃冰箱静置24h,过滤,滤饼减压干燥至恒重,重复精制一次得到布地奈德的精制品得白色固体80.3g (产率89.0%),化学纯度99.8%,对映体纯度99.8%,单体杂质都在0.1%以下。

[0054] 实施例4

[0055] 步骤(1):

[0056] 在10L三口烧瓶中,加入5L 1-丁基磺酸-3-甲基咪唑硫酸氢盐([BHS03MIM]HSO<sub>4</sub>)和1L二氯甲烷,加入40g (0.56mol) 正丁醛和208g (0.5mol) 化合物I,于40℃搅拌反应9h,TLC监测反应至反应完全。将反应液直接减压浓缩至无液体流出,析出大量白色固体,抽滤。滤液主要为离子液体,可直接回收套用。滤饼用二氯甲烷淋洗,得白色固体226.5g (产率96.4%),其异构体R、S比例为92:8。

[0057] 步骤(2):

[0058] 将150g (0.32mol) 化合物II和5L无水乙醇和1L二氯甲烷加至10L三口瓶中,于室温搅拌溶解。加入150g (+)-酒石酸(1.0mol),加热至40℃,固体完全消失,保温反应3h。冷却至5℃,体系中析出大量白色固体,抽滤后将固体溶于纯化水(300ml)和乙醇(400ml)的混合溶剂中,降温至0℃,滴加0.06mol/L碳酸氢钠溶液调至pH 7.5。将反应液减压浓缩至无液体流出,抽滤,滤饼用纯化水淋洗,干燥,得119.1g化合物III (产率80.2%)。

[0059] 步骤(3):

[0060] 将100g (0.21mol) 化合物III加入到10L三口烧瓶中,加入甲醇5L,于0℃-5℃下搅拌溶清,分批加入四氢铝锂20g,TLC监测反应至反应完全。向反应物中分多次加入1L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,干燥至恒重得白色固体96g (产率96%),直接用于下一步骤。

[0061] 步骤(4):

[0062] 将100g (0.21mol) 化合物IV加入到10L三口烧瓶中,加入乙醇5L,2N的氢氧化钾的乙醇溶液调pH为10-11,于0℃-5℃搅拌反应2h,用20%的冰醋酸调pH为6-7,反应物于50℃下减压浓缩至干,残留物用水500mL打浆,过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得布地奈德的固体。向布地奈德固体中加入2L乙醇,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余1/3量溶剂,于0℃冰箱静置24h,过滤,滤饼减压干燥至恒重,重复精制一次得到布地奈德的精制品白色固体86.9g (产率95.2%),化学纯度99.9%,对映体纯度99.9%。

[0063] 实施例5

[0064] 步骤(1):

[0065] 在10L三口烧瓶中,加入5L 1-丁基磺酸-3-甲基咪唑硫酸氢盐([BHS03MIM]HSO<sub>4</sub>)和1L二氯甲烷,加入40g (0.56mol) 正丁醛和208g (0.5mol) 化合物I,于35℃搅拌反应3h,TLC监测反应至反应完全。将反应液直接减压浓缩至无液体流出,析出大量白色固体,抽滤。滤液主要为离子液体,可直接回收套用。滤饼用二氯甲烷淋洗,得白色固体224.9g (产率95.7%),其异构体R、S比例为93:7。

[0066] 步骤(2):

[0067] 将150g (0.32mol) 化合物II和5L无水乙醇和1L二氯甲烷加至10L三口瓶中,于室温搅拌溶解。加入150g (+)-酒石酸(1.0mol),加热至50℃,固体完全消失,保温反应3h。冷却至5℃,体系中析出大量白色固体,抽滤后将固体溶于纯化水(300ml)和乙醇(400ml)的混合溶

剂中,降温至0℃,滴加0.06mol/L碳酸氢钠溶液调至pH 7.5。将反应液减压浓缩至无液体流出,抽滤,滤饼用纯化水淋洗,干燥,得120.7g化合物III(产率81.3%)。

[0068] 步骤(3):

[0069] 将100g(0.21mol)化合物III加入到10L三口烧瓶中,加入甲醇5L,于0℃-5℃下搅拌溶清,分批加入四氢铝锂25g,TLC监测反应至反应完全。向反应物中分多次加入1L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,干燥至恒重得白色固体97g(产率97%),直接用于下一步骤。

[0070] 步骤(4):

[0071] 将100g(0.21mol)化合物IV加入到10L三口烧瓶中,加入甲醇5L,2N的氢氧化钾的甲醇溶液调pH为10-11,于0℃-5℃搅拌反应2h,用20%的冰醋酸调pH为6-7,反应物于50℃下减压浓缩至干,残留物用水500mL打浆,过滤,水洗滤饼,干燥至恒重得布地奈德的固体。向布地奈德固体中加入2L乙醇,加热回流至溶解,蒸除溶剂至剩余1/3量溶剂,于0℃冰箱静置36h,过滤,滤饼减压干燥至恒重,重复精制一次得到布地奈德的精制品白色固体87.9g(产率96.4%),化学纯度99.9%,对映体纯度99.9%。

[0072] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例,并非对本发明作任何限制,凡是根据本发明技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、变更以及等效变换,均仍属于本发明技术方案的保护范围。