



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102060906 A

(43) 申请公布日 2011.05.18

---

(21) 申请号 201010602438.9

(22) 申请日 2010.12.23

(71) 申请人 鲁南贝特制药有限公司

地址 276005 山东省临沂市兰山区红旗路  
209号

(72) 发明人 赵志全 马庆文 崔世密 李国庆

(51) Int. Cl.

C07J 71/00 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

---

(54) 发明名称

一种 R 布地奈德的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种新的 R 布地奈德的制备方法。其特征是利用 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙与正丁醛在混合催化剂条件下,经微波催化反应,合成布地奈德产品,其中 R 布地奈德的含量大于 95%。

1. 一种 R 布地奈德的制备方法,其特征在于包含以下步骤:
  - 1) 将 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙悬浮于有机溶剂中;
  - 2) 加入混合催化剂,所述混合催化剂为 35% ~ 38% (质量分数)的盐酸和 60 ~ 70% (质量分数)的高氯酸;
  - 3) 加入丙酮,剧烈搅拌,微波辐照反应 10-60S,所用微波炉功率为 400-1200W,微波频率为 915-2450MHz;
  - 4) 加入正丁醛,间歇微波辐照反应,所用微波炉功率为 400-1200W,微波频率为 915-2450MHz,所述间歇微波辐照的间隔时间为 30-60min,每次辐照的时间为 5-30s;
  - 5) 以 10% 碳酸钠水溶液调节 pH 至中性,分液,有机相常压浓缩,得浓缩溶液;
  - 6) 加入与浓缩溶液等体积的石油醚,冷却析晶,过滤,干燥,得 R 布地奈德粗品。
2. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 1)所述有机溶剂为 1,2 二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、丙酮、DMF 中的一种或多种。
3. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 2) 中盐酸与高氯酸的摩尔比为 1-5 :10。
4. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征在于,盐酸与高氯酸的摩尔比为 1 :3。
5. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 3)所述丙酮的量 (ml) 与 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 (g) 的比为 2-6 :1。
6. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 3),4)所述反应温度为 0-30 $^{\circ}$ C,优选 10-25 $^{\circ}$ C。
7. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 4)所述正丁醛的量 (ml) 与 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 (g) 的比为 2-5:5。
8. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 4)所述间歇微波辐照反应时间为 2 ~ 6h。
9. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 5)所述浓缩溶液体积为浓缩前体积的 0.01-0.1 倍。
10. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 6)所述冷却析晶温度为 0-15 $^{\circ}$ C。

## 一种 R 布地奈德的制备方法

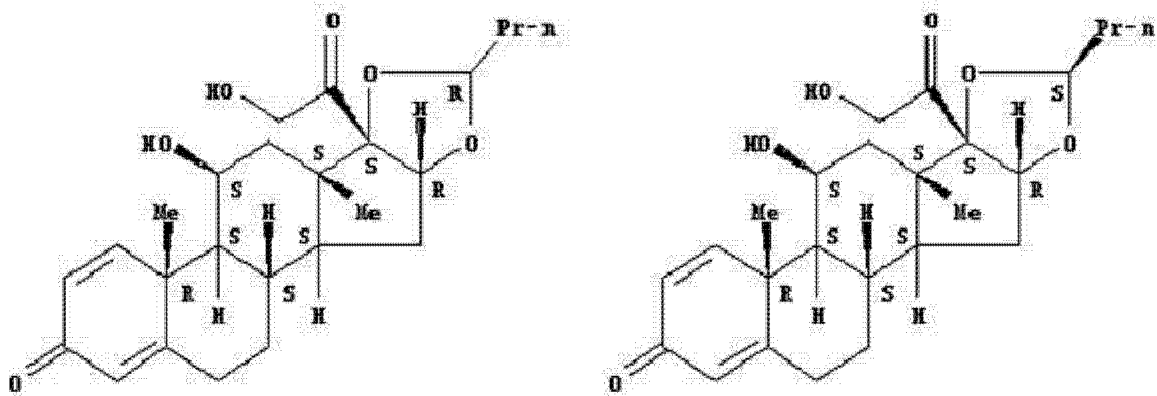
[0001]

### 技术领域

[0002] 本发明涉及药物化学领域，具体涉及抗哮喘药物 R 布地奈德的制备方法。

### 背景技术

[0003] 布地奈德由阿斯利康制药有限公司研发，在 1981 年上市，是一种具有很强消炎作用的皮质激素类药物，由于在同类药品中具有较高的局部 / 系统作用比，因而更适于局部用药，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。其 22 位碳为 R 和 S 手性立体异构体。R 抗炎效果要比 S 高两到三倍，代谢速度快一倍，药代动力学性能要好。特别是长期使用 R 异构体的副作用相对较小。R 和 S 的结构式如下：



对于布地奈德的合成已有大量的相关报道，关于 R 布地奈德合成主要有以下几种合成方法。

[0004] 在欧洲专利 EP0164636 中提到的由地奈德与正丁醛经过转缩醛反应得到布地奈德的方法，其催化剂为具有强腐蚀性的氢氟酸，对反应设备要求很高，反应温度为 -30 摄氏度到 0 摄氏度，要求也很苛刻。且最终产品中 R 异构体收率最高也只能达到 91%。

[0005] EP0262108 中用 70% 高氯酸作催化剂，正丁醛和地奈德在二氯甲烷中进行反应，向反应体系中加入二氧化硅、玻璃、陶瓷等惰性材料颗粒作为分散相，室温下反应进行 16h，然后以 10% 碳酸钾水溶液调节 pH 至中性，抽滤、干燥，滤渣用二氯甲烷和石油醚进行重结晶，最终得到 R 异构体收率为 95%。该方法反应周期长，反应过程复杂，并且收率低。

[0006] W09211280 以 21- 乙酰氧基 -16 $\alpha$ - 羟基氢化泼尼松为原料，75% 氢氟酸作催化剂，在 0℃ 下与正丁醛反应 3h，反应完毕将反应液倒入冰水中，用氨水中和，然后氯仿萃取、浓缩，浓缩液经乙醇重结晶，可得到 21- 乙酰氧基布地奈德，两种异构体比例为 95:5。再将 21- 乙酰氧基布地奈德溶于甲醇中，加入 10% 碳酸钾，在 0℃ 下进行水解反应约 1.5 小时，反应完毕用醋酸调节 pH 至中性，抽滤，滤液用氯仿萃取，浓缩。浓缩液经乙酸乙酯重结晶后，得到的布地奈德两种异构体 22R:22S-99:1。

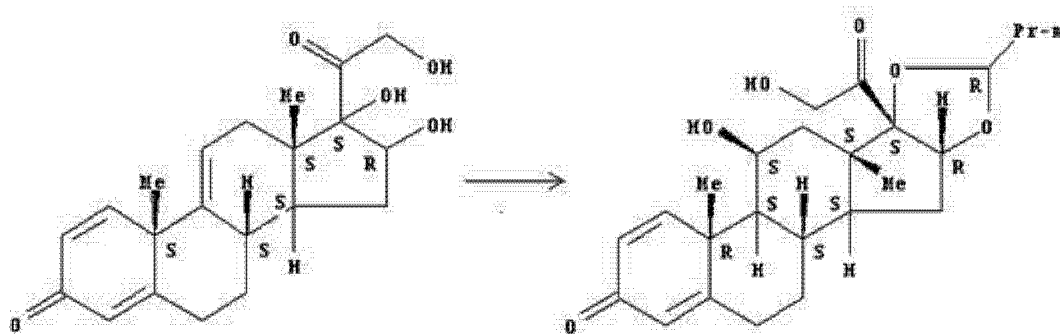
[0007] EP0994119 以 9 $\alpha$ - 溴代 - 地奈德 (或 9 $\alpha$ - 碘代 - 地奈德) 为原料，在氢溴酸 (或氢碘

酸)的作用下,与正丁醛进行转缩醛反应,反应时间 6h,温度 10℃。反应完毕后,将反应液倒入 5℃水中,过滤,滤渣用甲醇和水进行重结晶。抽滤,所得固体经活性炭脱色后溶于乙酸乙酯和四氢呋喃的混合物中,减压浓缩至剩余少量溶剂,再加入二异丙醚,沉淀得到 9a- 溴代-布地奈德(或 9a- 碘代-布地奈德)。9a- 溴代-布地奈德(或 9a- 碘代-布地奈德)再经过脱溴(或脱碘)生成布地奈德,其中 22R- 布地奈德所占比例大于 90%

上述几种合成方法大多采用腐蚀性强的氢氟酸作为催化剂,并且反应温度要求苛刻,步骤繁琐,反应周期较长,总收率不高,工业化成本高。

## 发明内容

[0008] 本发明公开了一种新的制备 R 布地奈德的方法,操作简单,收率高,成本低,产品质量容易控制。涉及的主要反应为:



本发明的 R 布地奈德的制备方法主要包含以下步骤:

- 1) 将 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙悬浮于有机溶剂中,搅拌;
- 2) 加入混合催化剂,搅拌;
- 3) 加入丙酮,剧烈搅拌,微波辐照反应 10-60S;
- 4) 加入正丁醛,间歇微波辐照反应;
- 5) 以 10% 碳酸钠水溶液调节 pH 至中性,分液,有机相常压浓缩,得浓缩溶液;

6) 加入与浓缩溶液等体积的石油醚,室温条件下析晶,过滤,干燥,得 R 布地奈德粗品收率为 96% 以上,其中 R 布地奈德含量 95% 以上(HPLC)。

[0009] 优选地,步骤 1) 所述的有机溶剂为 1,2 二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、丙酮、DMF 中的一种或多种。

[0010] 优选地,步骤 2) 所述的混合催化剂为 35% ~ 38% (质量分数) 的盐酸和 60 ~ 70% (质量分数) 高氯酸,盐酸与高氯酸的摩尔比为 1-5 : 10,进一步优选地,盐酸与高氯酸的摩尔比为 1 : 3;其中高氯酸(ml) 与 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙(g) 比为 1-3 : 1;

优选地,步骤 3) 所述的加入丙酮的量 (ml) 与 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 (g) 比为 2-6 : 1;

优选地,步骤 3) 所述微波功率为 400-1200W,微波频率为 915-2450MHz;

优选地,步骤 3), 4) 所述反应温度为 0-30℃,优选反应温度为 10-20℃;

优选地,步骤 4) 所述加入的正丁醛的量 (ml) 与 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 (g) 比为 2-5:5, 间歇微波辐照的间歇时间为 30-60min,辐照的时间为 5-30s;

优选地,步骤 4) 所述间歇微波辐照反应时间优选为 10 ~ 30s;

优选地,步骤 5) 所述浓缩溶液体积为浓缩前体积的 0.01-0.1 倍;

优选地,步骤 6) 所述冷却析晶温度为 0-30℃,优选的析晶温度为 0-15℃。

[0011] 本发明的微波化学反应器可以是市售微波化学反应器,也可以是自己组装的微波反应器,最好是同时具备降温装置的微波化学反应器。市售微波化学反应器如河南一恒仪器有限公司的 WBFY201 微波化学反应器,上海予正仪器设备有限公司的 MCR-3 型微波化学反应器等。

[0012] 本发明的有益效果在于:

1. 现有技术中的制备方法制备的 R 布地奈德, R 异构体的含量偏低,往往需要多次精制才能得到较纯的 R 布地奈德粗品,造成总收率较低,本发明制备的布地奈德收率为 96% 以上,其中 R 布地奈德含量 95% 以上(HPLC), R 布地奈德含量最高可达 98.8%。

[0013] 2. 本发明以盐酸和高氯酸共同作为催化剂,避免了使用要求苛刻的氢氟酸催化剂,使 R 布地奈德的收率有较大提高。

[0014] 3. 本发明与现有工艺相比,引入微波催化反应,大大降低了反应时间,提高了 R 布地奈德收率。

[0015] 4. 本发明与传统工艺相比反应条件更加温和,降低了能耗。

[0016] 因此本发明与现有技术相比,产品总收率提高,节约时间,降低能耗,简便易于推广。

[0017]

## 具体实施方式

[0018] 下面将参考具体实例,进一步阐述本发明,但是本发明并不局限于这些实施例。

[0019] 实施例 1

将 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 5.00 克悬浮于 2.0L 二氯甲烷中,加入 1ml 浓盐酸,10ml 高氯酸,搅拌,然后加入 10ml 丙酮,剧烈搅拌,在 MCR-3 型微波化学反应器中,功率 400W,微波辐照反应 60 秒,降温至 25 $^{\circ}$ C,加入正丁醛 2ml,在 25 $^{\circ}$ C 恒温条件下间歇微波辐照反应,期间第 30 分钟、60 分钟、90 分钟各微波辐照(功率 400W)30 秒,间歇微波辐照反应 2 小时后,加入 10% 碳酸钠水溶液调 PH 值至中性终止反应。分液,浓缩回收二氯甲烷,浓缩至体积为 200ml,加入 200ml 石油醚,0 $^{\circ}$ C 析晶,过滤,干燥得布地奈德 4.82g,收率为 96.4%,其中 R 布地奈德含量为 95.5% (HLPC)。

[0020] 实施例 2

将 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 5.00 克悬浮于 2.5L 氯仿中,加入 2ml 浓盐酸,9ml 高氯酸,搅拌,然后加入 15ml 丙酮,剧烈搅拌,在 NLJ07-5 型双波萃取仪—微波反应器中,功率 600W,微波辐照反应 45 秒,降温至 20 $^{\circ}$ C,加入正丁醛 3ml,在 20 $^{\circ}$ C 恒温条件下间歇微波辐照反应,期间第 45 分钟、90 分钟、135 分钟各微波辐照(功率 800W)20 秒,间歇微波辐照反应 3 小时后,加入 10% 碳酸钠水溶液调 PH 值至中性终止反应。分液,浓缩回收二氯甲烷,浓缩至体积为 200ml,加入 200ml 石油醚,5 $^{\circ}$ C 析晶,过滤,干燥得布地奈德 4.90g,收率为 98.0%,其中 R 布地奈德含量为 96.5% (HLPC)。

[0021] 实施例 3

将 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 5.00 克悬浮于 1.8LDMF 中,加入 3ml 浓盐酸,9ml 高氯酸,搅拌,然后加入 20ml 丙酮,剧烈搅拌,在 NLJ07-5 型双波萃取仪—微波反应器中,功率 800W,,微波辐照反应 30 秒,降温至 15 $^{\circ}$ C,加入正丁醛 4ml,在 15 $^{\circ}$ C 恒温条件下间歇微波辐照反应,期间第 45 分钟、90 分钟、135 分钟各微波辐照(功率 800W)15 秒,间歇微波辐照反应 3 小时

后,加入 10% 碳酸钠水溶液调 PH 值至中性终止反应。分液,浓缩回收二氯甲烷,浓缩至体积为 20ml,加入 20ml 石油醚,10℃析晶,过滤,干燥得布地奈德 4.90g,收率为 98.0%,其中 R 布地奈德含量为 98.8% (HLPC)。

[0022] 实施例 4

将 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 5.00 克悬浮于 2.0L 氯仿中,加入 4ml 浓盐酸,7ml 高氯酸,搅拌,然后加入 25ml 丙酮,剧烈搅拌,在 NLJ07-5 型双波萃取仪—微波反应器中,功率 1000W,微波辐照反应 20 秒,降温至 15℃,加入正丁醛 5ml,在 15℃恒温条件下间歇微波辐照反应,期间每隔半小时微波辐照(功率 1000W) 15 秒,间歇微波辐照反应 5 小时后,加入 10% 碳酸钠水溶液调 PH 值至中性终止反应。分液,浓缩回收二氯甲烷,浓缩至体积为 100ml,加入 100ml 石油醚,10℃析晶,过滤,干燥得布地奈德 4.88g,收率为 97.6%,其中 R 布地奈德含量为 97.1% (HLPC)。

[0023] 实施例 5

将 16 $\alpha$  羟基泼尼松龙 5.00 克悬浮于 1.8L 二氯甲烷中,加入 6ml 浓盐酸,6ml 高氯酸,搅拌,然后加入 30ml 丙酮,剧烈搅拌,在 NLJ07-5 型双波萃取仪—微波反应器中,功率 1200W,频率 2540MHz,微波辐照反应 10 秒,降温至 10℃,加入正丁醛 3ml,在 10℃恒温条件下间歇微波辐照反应,期间每隔 1 小时微波辐照(功率 400W) 30 秒,间歇微波辐照反应 6 小时后,加入 10% 碳酸钠水溶液调 PH 值至中性终止反应。分液,浓缩回收二氯甲烷,浓缩至体积为 60ml,加入 60ml 石油醚,15℃析晶,过滤,干燥得布地奈德 4.87g,收率为 97.4%,其中 R 布地奈德含量为 96.6% (HLPC)。

[0024] 前面结合实施例,对本发明进行了详细的说明。但是对于本领域的技术人员而言,很明显,在不脱离本发明精神和范围的情况下,可以做各种改变和修改。