



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102477058 A

(43) 申请公布日 2012.05.30

(21) 申请号 201010556796.0

*A61P 19/02*(2006.01)

(22) 申请日 2010.11.23

*A61P 37/00*(2006.01)

(71) 申请人 天津金耀集团有限公司

地址 300171 天津市河东区八纬路 109 号金  
耀大厦 0806 室

(72) 发明人 李金禄 卢彦昌 李静

(51) Int. Cl.

*C07J 7/00*(2006.01)

*C07J 71/00*(2006.01)

*A61K 31/57*(2006.01)

*A61P 11/00*(2006.01)

*A61P 29/00*(2006.01)

*A61P 37/08*(2006.01)

*A61P 17/00*(2006.01)

*A61P 17/06*(2006.01)

*A61P 17/04*(2006.01)

*A61P 11/06*(2006.01)

*A61P 11/02*(2006.01)

*A61P 27/02*(2006.01)

*A61P 1/04*(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

一种制备布地奈德的新的 16,17-二羟基中  
间体

(57) 摘要

一种制备布地奈德的新的 16,17-二羟基中  
间体,式(I)化合物、以式(II)化合物合成式(I)  
化合物方法,以及式(I)化合物合成布地奈德的  
方法。



10. 一种药物组合物,其特征是含有作为活性成分的式(I)化合物以及一种或多种药用辅料。

## 一种制备布地奈德的新的 16, 17- 二羟基中间体

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及一种新孕甾化合物以及该化合物在制备布地奈德中的应用。

### 背景技术：

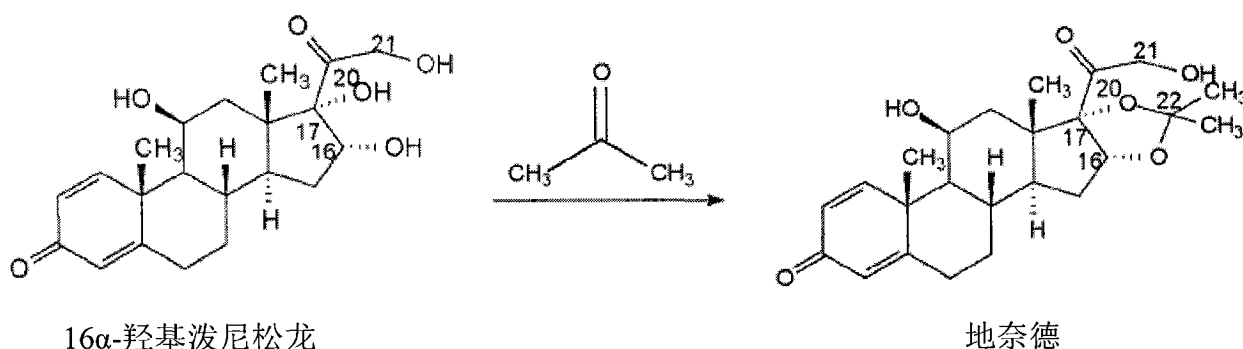
[0002] 布地奈德 (budesonide, Bud) 是一种非卤代糖皮质激素, 具有抗炎、抗过敏、止痒及抗渗出的作用, 临床上被广泛用于糖皮质激素依赖性或非依赖性的支气管哮喘和哮喘性支气管炎。2001 年 10 月美国 FDA 批准其口服肠溶制剂用于维持治疗涉及回肠和 (或) 升结肠的轻、中度节段性回肠炎即 Crohn 病 (Crohn' 5disease)。

[0003] Bud 的化学名是  $16\alpha, 17\alpha$ -22R, S- 亚丁基二氧 -11 $\beta$ , 21- 二羟基 -1, 4- 孕甾二烯 -3, 20- 二酮。它是一个差向异构体, 22R 型异构体的活性是 22S 型的 2 倍。原料药为白色无嗅无味的结晶性粉末, 不溶于水和庚烷, 微溶于乙醇, 易溶于氯仿。

[0004] Bud 能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性, 抑制免疫反应和降低抗体合成, 从而使组胺等过敏活性介质的释放减少, 活性降低, 并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程, 抑制支气管收缩物质的合成和释放, 减轻平滑肌的收缩反应。体外实验表明, Bud 对糖皮质激素受体的亲和力比氢化可的松高 195 倍, 比泼尼松龙高 15 倍。与目前临床上常用于支气管哮喘治疗的二丙酸倍氯米松及丙酸氟替卡松相比, Bud 在肺内沉积率高, 滞留时间较长, 局部抗炎作用较强, 消除速率快, 且不良反应少。

[0005] 1961 年, SeymourBernstein 等发现了  $16\alpha, 17\alpha$ - 二取代亚甲基双氧结构甾族化合物, 认为这种化合物具有较高的抗炎活性, 同时还介绍了 22 位无立体选择性的地奈德的合成过程。用  $16\alpha$ - 羟基泼尼松龙在盐酸的作用下, 与丙酮反应, 即生成  $16\alpha, 17\alpha$ - 二羟基孕甾缩酮化合物 ( ), 反应式如下。

[0006]



[0007] 1975 年, R. Brnasttnad 等 (US3928326, 3929768) 报道了其他的醛或酮代替丙酮与  $16\alpha$ - 羟基泼尼松龙反应, 得到具有更高抗炎作用的肾上腺皮质激素。他们用正丁醛与  $16\alpha$ - 羟基泼尼松龙进行反应, 合成出了布地奈德, 用 HPLC 分析出两种异构体比例 22R : 22S = 50 : 50, 并用 NMR 和质谱分别为两种异构体行表征。对大鼠进行抗炎实验, 证实相对于氟替卡松丙酮化合物, 布地奈德较高的局部抗炎作用, 同时其全身活性比氟替卡松丙酮化合物低 4-7 倍。反应过程为, 在二噁烷作溶剂中, 用 70% 高氯酸作催化剂, 使正丁醛与  $16\alpha$ - 羟基泼尼松龙在室温下进行反应 3h。反应完毕后, 用二氯甲烷稀释, 再用 10% 碳

酸钾水溶液调节 pH 值,然后以无水硫酸镁干燥。减压蒸馏后用二氯甲烷、石油醚重结晶,过滤,干燥,得到含量为 94.4% 的布地奈德, HPLC 分析出 R、S 异构体比例为 50 : 50。

[0008] 1991 年, H 及 . Gerrti 等改进了上述方法, 简化了反应过程, 使得整个反应更加经济可行。他们用乙腈代替二噁烷作反应的溶剂, 用对甲苯磺酸催化 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙与正丁醛进行反应, 反应温度为 25 $^{\circ}$ C, 反应时间约为 3h, R、S 异构体比例为 50 : 50。

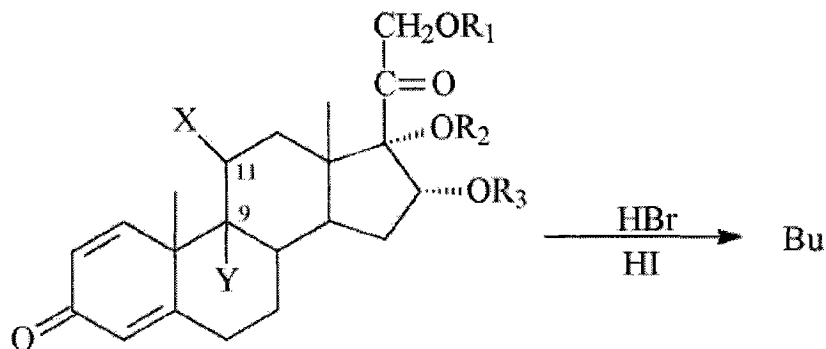
[0009] 1985 年, M. Peter 等 (EP0164636) 报道了可由地奈德与正丁醛经过转缩醛反应得到布地奈德的方法。研究了地奈德和正丁醛可在 70% 氢氟酸溶液中进行反应, 反应温度为 0 $^{\circ}$ C, 反应时间约为 1h, 可得到两种异构体比例为 22R : 22S = 91 : 9 的布地奈德。

[0010] 由于氢氟酸不易控制, 1987 年, J. Edid 等用 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, 用二氯甲烷和石油醚进行重结晶, 得到的布地奈德两种异构体比例为 22R : 22S = 95 : 5。

[0011] 1992 年, U. H. Teresa 等以 21-乙酰氧基-16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙为原料, 75% 氢氟酸作催化剂, 在 0 $^{\circ}$ C 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 $^{\circ}$ C 下进行水解反应约 1.5 小时, 乙酸乙酯重结晶后, 得到的布地奈德两种异构体 22R : 22S = 99 : 1。

[0012] 上述方法中 C11 位都有一个自由的  $\beta$ -羟基, 1998 年, L. L. Filippo 等采用氢溴酸或氢碘酸作为催化剂, 以不同结构的化合物为原料, 通过缩醛化或转缩醛反应, 能够控制 22 位立体异构选择性得到布地奈德。反应的原料可以是下列各种类似物, 在 C9 和 C11 位间也可以存在双键。采用这种方法的结果, 得到的布地奈德两种异构体比例 22R : 22S 可控制在 50 : 50 到 60 : 40 之间。

[0013]



[0014]  $R_1$  is  $\text{COCH}_3$  or H

[0015]  $R_2, R_3$  are both H or  $R_2$  and  $R_3$ , taken together, are  $-\text{C}(\text{CH}_3)-$

[0016] X and Y are chosen from among the following:

[0017] A) X and Y, taken together, are an additional bond between  $\text{C}_9$  and  $\text{C}_{11}$

[0018] B) X is  $\beta$ -OH, and Y is  $\alpha$ -Br

[0019] C) X and Y, taken together, are  $-\text{O}-$

[0020] 1999 年, L. L. Filippo 等又报道采用氢溴酸或氢碘酸作为催化剂, 以 9 $\alpha$ -溴地奈德为原料, 通过与正丁醛进行转缩醛反应, 得到 9 $\alpha$ -溴布地奈德, 再通过脱溴或脱碘得到布地奈德, 其中 22R 布地奈德大于 90%。

[0021] 2008 年鲁南制药集团股份有限公司申请的发明 CN200810016414.8 中说明以醋酸泼尼松为原料,通过与醋酐、5-磺基水杨酸进行脱 16-羟基反应,再通过 16-,17 烯氧化、11-酮还原、21-醋酸酯水解、16,17-缩正丁醛得到布地奈德。

[0022] 2009 年浙江工业大学申请的发明 CN200910155058.2 中说明以 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙(又名 16 $\alpha$ -羟基氢化泼尼松)为原料,在酸性离子液中通过与正丁醛得到布地奈德。

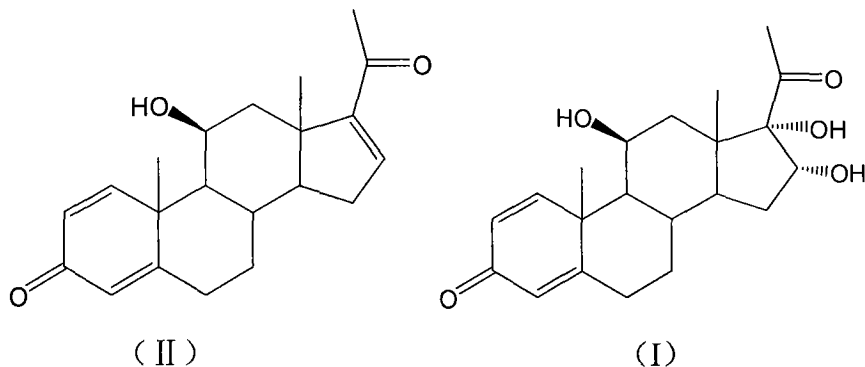
[0023] 综上所述,布地奈德主要是通过 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙为原料进行合成,但是 16 $\alpha$ -羟基泼尼松龙由于 21 位存在羟基,在缩醛化过程中会产生杂质且不易分离,同时在制备 21 位羟基过程中往往都使用碘化、置换工艺、水解工艺,而碘化工艺中使用纯碘作为碘化剂,由于纯碘价格极为昂贵,所以当碘化反应在合成工艺的后端时成本更为低廉。

#### 发明内容:

[0024] 本发明公开了式 (I) 化合物、以式 (II) 化合物合成式 (I) 化合物方法,以及式 (I) 化合物合成布地奈德的方法。

[0025] 其中式 (II) 化合物的制备方法在 W09818813 中可以得到。

[0026]



[0027] 一种制备式 (I) 化合物的方法,是由式 (II) 化合物与氧化剂、有机溶媒或有机溶媒和水的混合物在 30 $^{\circ}$ C 以下反应,反应毕,得到式 (I) 化合物。

[0028] 所述反应中还可以加入 PH 调节剂。

[0029] 所述氧化剂为高锰酸钾、具有氧化性的钽盐。所述具有氧化性的钽盐为 OsO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>。

[0030] 所述氧化剂为高锰酸钾时有机溶媒为丙酮。

[0031] 所述氧化剂为氧化性的钽盐时的有机溶媒为丙酮、丙酮与水、叔丁醇、叔丁醇与水的混合物。

[0032] 所述氧化剂为高锰酸钾时 PH 调节剂为甲酸。

[0033] 所述氧化剂为氧化性的钽盐时的 PH 调节剂为无机碱,选自阳离子为钠或钾的无机碱。优选碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾。

[0034] 所述的式 (I) 化合物的制备方法,其特征在于在丙酮-水中加入 OsO<sub>4</sub>、N-甲基-N-氧吗琳(NMO),冷却至 0 $^{\circ}$ C,将式 (II) 化合物 10mmol 溶于丙酮中,缓慢滴加至反应瓶中,5 $^{\circ}$ C 以下反应生成式 (I) 化合物。

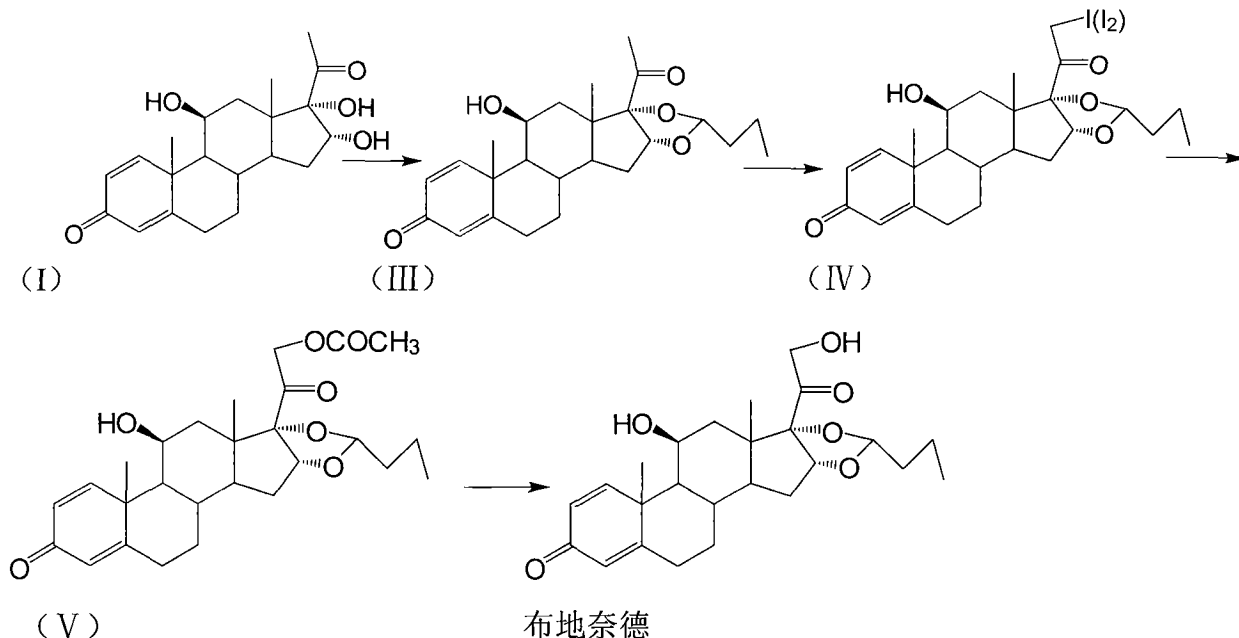
[0035] 所述式 (I) 化合物的制备方法,其特征在于在叔丁醇/水的溶液中加入 K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>,冷至 5 $^{\circ}$ C 以下,分批加入式 (II) 化合物,反应生成式 (I)

化合物。

[0036] 一种制备布地奈德的方法,由式(I)化合物经过16,17缩丁醛得到(III)、21位碘化得到(IV)、21位置换得到(V)、21醋酸酯水解得到布地奈德。

[0037] 所述式(IV)中 $-I(I_2)$ 说明此时的碘代物为双碘物 $-CHI_2$ 或单碘物 $-CH_2I$ ,

[0038]



[0039] 式(I)化合物的合成方法1:

[0040] 式(II)化合物10mmol,丙酮50ml,甲酸0.5ml加入三口瓶中,搅拌,冰水浴,加入KMnO<sub>4</sub>溶液[1.5g KMnO<sub>4</sub>溶于15mL水中],搅拌至紫红色褪尽,加入10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液12mL,搅拌0.5h,升温至40℃,趁热过滤,用少量丙酮洗涤趁热洗涤滤饼,滤液旋转蒸馏浓缩至大量晶体析出,抽滤,水洗,干燥恒重,得式(I)化合物9.2mmol。

[0041] 式(I)化合物的合成方法2:

[0042] 30mmol K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]、30mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和0.04mmol K<sub>2</sub>O<sub>8</sub>(OH)<sub>4</sub>,于100ml叔丁醇/水(2:1)的溶液中,剧烈搅拌下将溶液冷至0℃,分批加入式(II)化合物10mmol,搅拌17h,加入8g固体Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>,搅拌2h。加100mL二氯甲烷,分出有机层。水层再用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(50mL×3)。合并有机层,无水MgSO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩,用甲醇重结晶,过滤,真空干燥,回收配体,回收率为97%,得式(I)化合物。

[0043] 式(I)化合物的合成方法3:

[0044] 丙酮-水(10:1,V/V)40ml,OsO<sub>4</sub>0.05mmol,搅拌10min后,加入N-甲基-N-氧吗琳(NMO)13mmol,上述混合物冷却至0℃,将式(II)化合物10mmol溶于20mL丙酮中,2h内缓慢滴加至反应瓶中,0℃继续搅拌6h,减压蒸去丙酮,分三次加入已预冷的氯仿共计30mL提取,合并氯仿液,甲醇重结晶,过滤得式(I)化合物9.2mmol。

[0045] 本发明还公开了所述的式(I)化合物及其生理学上可接受的溶剂化合物在制备治疗人或哺乳动物药物中的应用。

[0046] 本发明还公开了所述式(I)化合物及其生理学上可接受的溶剂化合物在制备治疗人或哺乳动物抗炎或抗过敏药物中的应用。特别优选在制备治疗人或哺乳动物皮肤炎症,如湿疹、牛皮癣、过敏性皮炎、神经性皮炎、瘙痒和超敏性反应;气道炎症如支气管哮喘、

变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病、间质性肺炎、肺纤维化；眼部炎症如结膜炎；炎症性肠病如溃疡性结肠炎或节段性回肠炎；骨关节病如风湿性关节炎、类风湿性关节炎、及自体免疫性疾病如红斑狼疮、天疱疮等疾病的药物中的应用。本发明所述的“治疗”可以延伸为疾病的预防和诊断。

[0047] 本发明公开的式 (I) 化合物在治疗人或哺乳动物疾病药物中的剂量为  $0.2 \mu\text{g}$ - $50\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，优选  $1 \mu\text{g}$ - $2\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 。作为治疗人的疾病时，人的体重一般按照  $50\text{kg}$  计算，所以本发明中所述人用剂量可以按照实际体重计算，也可以按照上述剂量  $\times 50$  计算。

[0048] 本发明还公开了一种药物组合物，其特征是含有作为活性成分的式 (I) 所述的任意一种或几种的化合物和一种或几种可药用的辅料。

[0049] 本发明所公开的以式 (I) 化合物为活性成分的药物组合物包括但不限于适用于口服给药、注射给药、口腔给药、舌下给药、胃肠外给药、局部或直肠给药的药物组合物，优选为全身给药的药物组合物，特别优选口服给药、注射给药。

[0050] 口服给药的制剂常见有片剂、胶囊剂、口服液制剂、混悬剂、水剂等等通过胃肠道吸收的制剂，注射给药制剂常见有针剂、输液剂等通过肌肉、静脉吸收的制剂。

[0051] 所述的局部给药的药物组合物包括但不限于吸入剂如气雾剂、粉雾剂、喷雾剂；鼻用制剂如鼻用喷雾剂、滴鼻剂、外用制剂包括如软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、洗剂、泡沫剂、贴剂、散剂；口腔给药制剂如可咀嚼或可吮吸的片剂或丸剂、口腔粘贴片；局部腔道制剂如栓剂、阴道栓剂、保留灌肠剂；眼用制剂如滴眼剂；以及脂质体或微胶囊制剂。优选为吸入剂、鼻用制剂和外用制剂。

[0052] 所述的以式 (I) 化合物为活性成分的药物组合物在治疗人或哺乳动物疾病时剂量以式 (I) 化合物计为  $0.2 \mu\text{g}$ - $5\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，优选  $1 \mu\text{g}$ - $2\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 。所述的药物组合物在治疗人或哺乳动物过敏性、炎症性疾病的剂量以式 (II) 化合物计为  $0.2 \mu\text{g}$ - $5\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，优选  $1 \mu\text{g}$ - $2\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，所述的药物组合物在使用时采用每天 1 次或更多的给药方式，优选每天 1 ~ 3 次，也可以采用多天用药一次的给药方式，给药剂量是单天的叠加。

[0053] 当所述的所述以式 (I) 化合物为活性成分的药物组合物制成口服或注射剂时，所述可药用辅料为常规口服或注射剂的药用辅料，具体种类和相关制法可以参见相关的教科书或文献。

[0054] 当所述的所述以式 (I) 化合物为活性成分的药物组合物制成作为吸入剂的气雾剂时，所述可药用辅料为抛射剂和一种或几种低挥发性组分。

[0055] 所述的抛射剂可以包括但不限于氟氯烷烃、碳氢化合物、氟烃类、压缩气体、醚类中的一种或几种，包括 1,1,1,2-四氟乙烷 (HFA134a) 和 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷 (HFA227)，三氯一氟甲烷 (CC13F)，氯二氟甲烷 (CC12F2)，二氯四氟乙烷 (CC1F2-CC1F2)，丙烷 (C3H8)，异丁烷 (iso-C4H10)，正丁烷 (n-C4H10)，二氧化碳，一氧化二氮，氮气，优选为氟烃类化合物中的一种或几种。特别优选为 HFA134a 和 HFA227 中的一种或其组合。

[0056] 所述的低挥发性组分可以包括但不限于，溶剂、潜溶剂、助悬剂、稳定剂、矫味剂、防腐剂中的一种或几种。并也可应用于非吸入的气雾剂或喷雾剂。

[0057] 所述的适合的潜溶剂可以是但不限于乙醇或油酸，优选的使用乙醇，适合的溶剂为甘油，丙二醇或聚乙二醇，优选的使用甘油。溶剂和潜溶剂在此处亦可统称为稀释剂。



[0058] 所述低挥发组分还可以是但不仅限于以下组分,包括其他醇和二醇、例如链烷醇,如癸醇(癸基醇)、山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇的糖醇、glycofural(四氢呋喃基甲醇)和一缩二丙二醇,包括植物油、有机酸如包括十二烷酸和十四烷酸及硬脂酸等饱和羧酸;包括山梨酸,特别是油酸等不饱和羧酸。公知的应用于气雾剂、喷雾剂的稳定剂、助悬剂、矫味剂的如:糖精、抗坏血酸、环己氨磺酸、氨基酸或阿斯巴甜;烷烃如十二烷和十八烷;萜烯如薄荷醇、桉油精、柠檬烯;糖如乳糖、葡萄糖、蔗糖;多糖如乙基纤维素、右旋糖酐;抗氧化剂如丁基化羟基甲苯、焦亚硫酸钠,丁基化羟基苯甲醚;聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯醋酸酯、聚乙烯吡咯烷酮;胺如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺;甾类如胆固醇、胆固醇酯。

[0059] 应当理解,因为公知的原因,如活性成分在吸入装置中的滞留,患者吸入的每种活性成分的量可以不同于计量的量。因此活性成分之间的施用比例可不同于计量的比例。优选的施用的比例是在所述的指明的计量比例内。

[0060] 本发明所述的以式(I)化合物为活性成分的药物组合物制成作为吸入剂的气雾剂,所述的粉雾剂由干燥粉末组成,得到干燥粉末的方法为以公知的粉碎方法如机械粉碎或喷雾干燥的方式对本发明的活性成分和药用辅料进行粉碎,优选为中间直径小于 $10\mu\text{m}$ 的微粒化的干燥粉末,粉末物质的,更优选的中间直径为从 $0.1$ 至 $5\mu\text{m}$ 。作为一种替换,细碎的活性成分可以与一个或多个可药用的非活性成分,如添加剂,稀释剂或载体等形成指定的混合物形式。本发明中使用的成分可以通过本领域技术人员已知的方法得到这些优选的形式。利用喷雾干燥法达到平均粒径时载体中加入非离子表面活性剂以增加流动性,优选的非离子表面活性剂为泊洛沙姆。活性成分:泊洛沙姆重量比为 $1:(0.01\sim 5)$ 。本发明中使用的成分可以通过本领域技术人员已知的方法得到这些优选的形式。

[0061] 所述的以式(I)化合物为活性成分的药物组合物制成鼻用制剂时,所述可药用辅料可以包括但不仅限于pH调节剂、载体、渗透压调节剂,粘度调节剂、助悬剂、抗氧化剂、表面活性剂、稳定剂、抑菌防腐剂等所有适用于局部经鼻给药的药用辅料中的一种或几种。

[0062] 所述的载体可以包括但不仅限于水、丙二醇、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、液体石蜡、植物油、凡士林、羊毛脂、交联聚丙烯酸树脂中的一种或几种。当所述药物组合物制成凝胶剂时,所述的载体含有水和交联丙烯酸树脂,所使用的交联聚丙烯酸树脂优选为卡波姆树脂,特别优选为卡波姆934,用量为药物组合物重量的 $0.1\%\sim 1\%$ ,优选 $0.2\%$ 至 $0.5\%$ 。水的用量为药物组合物重量的 $90\%$ 至 $99\%$ 。

[0063] 所述的pH调节剂可以举出但不仅限于磷酸及其盐、硼酸及其盐、枸橼酸及其盐、醋酸及其盐、酒石酸及其盐、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氨基丁三醇等。

[0064] 所述的助悬剂可以包括但不仅限于、糖精、抗坏血酸、环己氨磺酸、氨基酸或阿斯巴甜;烷烃如十二烷和十八烷;萜烯如薄荷醇、桉油精、柠檬烯;糖如乳糖、葡萄糖、蔗糖;多糖如乙基纤维素、右旋糖酐中的一种或几种。

[0065] 所述的抗氧化剂可以包括但不仅限于丁基化羟基甲苯、焦亚硫酸钠,丁基化羟基苯甲醚;胺如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺;甾类如胆固醇、胆固醇酯。

[0066] 所述的渗透压调节剂以包括但不仅限于渗透压调节剂可以举出但不仅限于甘油、丙二醇、氯化钠、氯化钾、山梨糖醇、甘露醇一种或几种等。

[0067] 所述粘度调节剂可以举出但不仅限于聚乙烯基醇、羧乙烯聚合物、聚乙烯基吡咯烷酮的一种或几种,如前所述的交联聚丙烯酸树脂、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、也可作为粘度调节剂。

[0068] 所述稳定剂可包括但不仅限于乙二胺四乙酸及其碱金属盐类,优选乙二胺四乙酸二钠。

[0069] 所述的表面活性剂可以举出但不仅限于吐温-80,聚氧乙烯氢化蓖麻油 60,聚乙二醇—硬脂酸酯,聚乙二醇 4000,卵磷脂,蔗糖酯,聚氧乙烯烷基醚,聚氧硬脂酸盐,聚氧乙烯、聚氧丙烯二醇及其类似物中的一种或几种。

[0070] 所述的抑菌防腐剂可以包括但不仅限于、苯扎氯铵、苜索氯铵、山梨酸、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯(尼泊金甲酯)、羟基苯甲酸乙酯(尼泊金乙酯)对羟基苯甲酸丙酯(尼泊金丙酯)、氯代丁醇中的一种或几种。

[0071] 所述可药用的辅料中的丙二醇、甘油还可以用其他醇类代替,可用的醇类可以包括但不仅限于其他醇类和二醇类,例如链烷醇、如癸醇(癸基醇)、包括山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇的糖醇、glycofural(四氢呋喃基甲醇)和一缩二丙二醇。

[0072] 所述的以式(I)化合物为活性成分的药物组合物制成外用制剂时,优选制成乳膏剂,所述可药用辅料包括但不仅限于用于保藏所述药物组合物的抗氧化剂,pH缓冲剂,保湿剂,油相成分,抗菌防腐剂,还有余量的水。

[0073] 所述的油相成分包括油相成分中的固体、稠度调节剂、乳化剂中的一种或几种。

[0074] 所述油相成分中的固体包括但不仅限于硬脂酸、石蜡、蜂蜡、高级醇的一种或几种,所述的高级醇为 16~22 个碳原子的一元醇,优选十六醇和/或十八醇,所述的稠度调节剂包括但不仅限于凡士林、液体石蜡、植物油中的一种或几种,优选凡士林和/或液状石蜡,所述的乳化剂,包括但不仅限于皂类乳化剂、聚氧乙烯醚的衍生物,所述的高级醇在乳膏中也同时起到表面活性剂的作用。

[0075] 以上所述药物组合物的组成不仅限于本发明技术方案所述,还包括任何可以用于上述制剂的药用辅料的组成,所述药用辅料的组成可以参考《药剂学》(第五版,崔福德,2003年出版)中所公开的方案。

[0076] 与现有技术中的糖皮质激素相比,本发明提供的新的式(I)化合物 21 为没有羟基,但是抗炎时仍然产生了疗效,与类似的化合物比较,疗效并没有降低,但是长时间使用造成的皮肤萎缩情况有了明显改善,在长期或全身性使用上具有更好的效果。

### 具体实施方式:

[0077] 实施例 1

[0078] 式(II)化合物 10mmol,丙酮 50ml,甲酸 0.5ml 加入三口瓶中,搅拌,冰水浴,加入 KMnO<sub>4</sub> 溶液 [1.5g KMnO<sub>4</sub> 溶于 15mL 水中],搅拌至紫红色褪尽,加入 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液调节 PH 值到 7,搅拌 0.5h,升温至 40℃,趁热过滤,用少量丙酮洗涤趁热洗涤滤饼,滤液旋转蒸馏浓缩至大量晶体析出,抽滤,水洗,干燥恒重,得式(I)化合物 9.2mmol。

[0079] 元素分析 :C, 69.83 ;H, 7.89 ;O, 22.28

[0080] 实施例 2

[0081] 30molK<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]、30molK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 0.04mmol K<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, 于 100ml 叔丁醇/水

(2 : 1) 的溶液中, 剧烈搅拌下将溶液冷至 0℃, 分批加入式 (II) 化合物 10mmol, 搅拌 17h, 加入 8g 固体 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 搅拌 2h, 加 100mL 二氯甲烷, 分出有机层。水层再用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (50mLX3)。合并有机层, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩, 用甲醇重结晶, 过滤, 真空干燥, 回收配体, 回收率为 97%, 得式 (I) 化合物 9.3mmol。

[0082] 实施例 3

[0083] 丙酮-水 (10 : 1, V/V) 40mL, OsO<sub>4</sub> 0.05mmol, 搅拌 10min 后, 加入 N-甲基-N-氧吗琳 (NMO) 13mmol, 上述混合物冷却至 0℃, 将式 (II) 化合物 10mmol 溶于 20mL 丙酮中, 2h 内缓慢滴加至反应瓶中, 0℃ 继续搅拌 6h, 减压蒸去丙酮, 分三次加入已预冷的氯仿共计 30mL 提取, 合并氯仿液, 甲醇重结晶, 过滤得式 (I) 化合物 9.0mmol。

[0084] 实施例 4 式 (I) 化合物制备布地奈德的合成方法

[0085] 式 (III) 化合物的制备

[0086] 式 (I) 化合物 10mmol, 乙腈 50mL, 高氯酸 (70%) 30mmol 加入三口瓶中, 搅拌, 于 25℃, 加入正丁醛 12mmol, 搅拌 3h 后, 加入 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液调节 PH 值到 7, 旋转蒸馏浓缩至大量晶体析出, 抽滤, 水洗, 干燥恒重, 得式 (III) 化合物 9.4mmol, 22R : 22S = 58 : 42。

[0087] 由 (III) 化合物制备布地奈德的工艺为现有常规工艺, 具体可以参见 CN 200510122250.3、CN 200510122249.0。

[0088] 式 (IV) 化合物的制备

[0089] 加入 10mL 甲醇、式 (III) 化合物, 然后加入氯仿使 (III) 化合物 10mmol 溶解, 待溶清后降温至 10℃ 以下加入 0.3g 氧化钙, 继续降至 0℃ ± 2℃, 滴加碘液 12mmol, 滴毕继续保温搅拌 1 小时。再降至 0℃ 以下加完静置 30 分钟, 将氯仿层过滤, 水层用 12mL, 加入已预冷的氯仿分四次提取, 合并氯仿液, 甲醇重结晶, 过滤得浅黄色固体式 (IV) 化合物。

[0090] 式 (V) 化合物

[0091] 将上步得到的式 (IV) 化合物、13mmol 醋酸钾放在 25mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 用三个小时缓慢升温至 50℃, 保温 1 小时后, 降温到 0℃, 稀释于冰水中, 得到式 (V) 化合物 9.1mmol。

[0092] 布地奈德的制备

[0093] 式 (V) 化合物 10mmol 搅拌下继续加入甲醇至全溶, 降温于 0-5℃ 滴加 NaOH-MeOH 溶液, 反应 2 小时后, 停止搅拌, 滴加醋酸至 PH 中性, 过滤, 滤液浓缩析出白色固体, 过滤, 干燥, 制得布地奈德。Mp : 223-228℃

[0094] 制剂实施例 1

[0095] 活性成分

[0096] 式 (I) 化合物 100.0g

[0097] 辅料 : 预胶化淀粉 100g

[0098] 微晶纤维素 130g

[0099] 乳糖 200g

[0100] 羧甲淀粉钠 4g

[0101] 微粉硅胶 5g

[0102] 硬脂酸镁 3g

[0103] 聚维酮水溶液 适量

[0104] 共制成 1000 片

[0105] 按照处方量称取活性成分、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖，分别过 60-100 目筛，混合均匀后，加入聚维酮水溶液适量制软材，20 目筛制颗粒，干燥，整粒，加入，硬脂酸镁，羧甲淀粉钠，微粉硅胶，混合均匀后采用适合冲模压制成片剂。每片含有式 (I) 化合物 100mg。

[0106] 制剂实施例 2

[0107] 活性成分：

[0108] 式 (I) 化合物 5.0g

[0109] 辅料：微晶纤维素 130g

[0110] 乳糖 200g

[0111] 硬脂酸镁 3g

[0112] 共制成 1000 粒

[0113] 将活性成分、微晶纤维素、乳糖分别过 80 目筛，混合均匀后，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀后装入适宜胶囊中即得。每粒含有式 (I) 化合物 5mg。

[0114] 制剂实施例 3

[0115] 式 (I) 化合物 100.0g

[0116] 辅料：预胶化淀粉 100g

[0117] 微晶纤维素 130g

[0118] 乳糖 200g

[0119] 羧甲淀粉钠 4g

[0120] 微粉硅胶 5g

[0121] 硬脂酸镁 3g

[0122] 聚维酮水溶液 适量

[0123] 共制成 1000 片

[0124] 按照处方量称取活性成分、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖，分别过 60-100 目筛，混合均匀后，加入聚维酮水溶液适量制软材，20 目筛制颗粒，干燥，整粒，加入，硬脂酸镁，羧甲淀粉钠，微粉硅胶，混合均匀后采用适合冲模压制成片剂。每片含有式 (I) 化合物 100mg。

[0125] 制剂实施例 4

[0126] 式 (I) 化合物 40.0g

[0127] 辅料：预胶化淀粉 100g

[0128] 微晶纤维素 130g

[0129] 乳糖 200g

[0130] 羧甲淀粉钠 4g

[0131] 微粉硅胶 5g

[0132] 硬脂酸镁 3g

[0133] 聚维酮水溶液 适量

[0134] 共制成 1000 片

[0135] 按照处方量称取活性成分、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖，分别过 60-100 目筛，混合均匀后，加入聚维酮水溶液适量制软材，20 目筛制颗粒，干燥，整粒，加入，硬脂酸镁，羧甲淀粉钠，微粉硅胶，混合均匀后采用适合冲模压制成片剂。每片含有式 (I) 化合物 40mg。

## [0136] 制剂实施例 5

[0137] 式 (I) 化合物 5.0g

[0138] 辅料:乳糖 100g

[0139] 硬脂酸镁 3g

[0140] 共制成 1000 粒

[0141] 将活性成分、乳糖分别过 80 目筛,混合均匀后,加入处方量的硬脂酸镁,混合均匀后装入适宜胶囊中即得。每粒含有式 (I) 化合物 5mg。

## [0142] 制剂实施例 6

[0143] 式 (I) 化合物 10.0g

[0144] 辅料:预胶化淀粉 100g

[0145] 微晶纤维素 130g

[0146] 乳糖 200g

[0147] 羧甲淀粉钠 4g

[0148] 微粉硅胶 5g

[0149] 硬脂酸镁 3g

[0150] 聚维酮水溶液 适量

[0151] 共制成 1000 片

[0152] 按照处方量称取活性成分、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖,分别过 60-100 目筛,混合均匀后,加入聚维酮水溶液适量制软材,20 目筛制颗粒,干燥,整粒,加入,硬脂酸镁,羧甲淀粉钠,微粉硅胶,混合均匀后采用适合冲模压制成片剂。每片含有式 (I) 化合物 10mg。

## [0153] 制剂实施例 7

[0154] 式 (I) 化合物 200.0g

[0155] 辅料:预胶化淀粉 100g

[0156] 微晶纤维素 80g

[0157] 乳糖 180g

[0158] 羧甲淀粉钠 4g

[0159] 微粉硅胶 5g

[0160] 硬脂酸镁 3g

[0161] 聚维酮水溶液 适量

[0162] 共制成 1000 片

[0163] 按照处方量称取活性成分、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖,分别过 60-100 目筛,混合均匀后,加入聚维酮水溶液适量制软材,20 目筛制颗粒,干燥,整粒,加入,硬脂酸镁,羧甲淀粉钠,微粉硅胶,混合均匀后采用适合冲模压制成片剂。每片含有式 (I) 化合物 200mg。

## [0164] 制剂实施例 8

[0165] 式 (I) 化合物 50.0g

[0166] 辅料:预胶化淀粉 100g

[0167] 微晶纤维素 130g

[0168] 乳糖 200g

[0169] 羧甲淀粉钠 4g

- [0170] 微粉硅胶 5g  
 [0171] 硬脂酸镁 3g  
 [0172] 聚维酮水溶液 适量  
 [0173] 共制成 1000 片

[0174] 按照处方量称取活性成分、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖，分别过 60-100 目筛，混合均匀后，加入聚维酮水溶液适量制软材，20 目筛制颗粒，干燥，整粒，加入，硬脂酸镁，羧甲淀粉钠，微粉硅胶，混合均匀后采用适合冲模压制成片剂。每片含有式 (I) 化合物 50mg。

[0175] 制剂实施例 9

- [0176] 活性成分：式 (I) 化合物 5g  
 [0177] 药用辅料：羟丙基  $\beta$ -环糊精 30g  
 [0178] 羧甲基纤维素 50g  
 [0179] 丙二醇 200g  
 [0180] 尼泊金乙酯 5g  
 [0181] 蒸馏水 加至 1000ml

[0182] 制备工艺：

[0183] 将活性成分与羟丙基  $\beta$ -环糊精分别过 100 目筛，按照处方量称取，混匀，加入适量无菌蒸馏水充分研磨；将羧甲基纤维素与丙二醇混匀，然后加入适量热蒸馏水，放置待肿胀成凝胶后，再加入含有研磨后的活性成分和羟丙基  $\beta$ -环糊精与尿素和尼泊金乙酯的水溶液，加水至 1000ml 即可，按 10ml 分装。每 ml 含有式 (I) 化合物 5mg。

[0184] 药理实施例 1

[0185] 实验动物：CXA-1 重组近交系小白鼠 60 只（蚌埠医学院动物中心提供），体重 18~22g，分对照组、实验组 A、B，实验组 A、B 组分别采用氢化可的松、式 (I) 化合物为活性成分，按照制剂实施例 9 方法制得的活性成分含量为 0.5% 的外用制剂涂布实验小鼠右耳内侧，各组涂药量相同，并同时左耳涂布相同量的乳膏基质作为对照。对照组两耳都涂布基质。

[0186] 慢性皮炎湿疹动物模型的制作：采用 7% DNCB（二硝基甲苯）丙酮溶液 100  $\mu$ L 外涂小鼠背部致敏，5 天后外涂 0.1% DNCB 丙酮溶液 5  $\mu$ L 于小鼠右耳内侧激发，每隔 72h 激发一次，实验组在首次激发后 24h 开始涂药，每天涂药两次，每次涂药量相同。于第 5 次激发后 72h 处死小鼠，测量小鼠右耳的肿胀度及结痂率。肿胀度 = (右耳重量 - 左耳重量) / (左耳重量)  $\times$  100%。

[0187] 实验数据采用 spss 处理并进行 t 检验

[0188] 实验数据见下表

[0189]

$$(\bar{X} \pm s, n=20)$$

[0190]

组别	肿胀度%	结痂率%
对照	152.2 $\pm$ 11.3	50
A	111.4 $\pm$ 9.3	20
B	110.2 $\pm$ 9.4	20

[0191] 经过实验表明，实验组 A-B 与对照组相比，在治疗鼠耳的肿胀时均有显著的差异 ( $P < 0.05$ )，特别地，与氢化可的松相比，本发明提供的化合物在对小鼠慢性皮炎湿疹模型

的治疗中,鼠耳的肿胀度有显著差异 ( $P < 0.05$ ),并且鼠耳的结痂率也相同,表明本发明提供的化合物在用于治疗哺乳动物局部炎症时与氢化可的松具有类似的疗效。

[0192] 药理实施例 2·局部作用致萎缩作用对比

[0193] 实验动物:白色幼年豚鼠 40 只,体重  $300\text{g} \pm 20\text{g}$ ,分为实验 A、B 组,分别以氢化可的松,式 (I) 化合物为活性成分,按实施例 9 方法制得的 0.5% 外用制剂为实验 A、B 组用药。

[0194] 实验方法:将每只豚鼠背部左右两侧对称部位各选  $3\text{cm} \times 3\text{cm}$  的区域,剃毛,左侧使用实验组用含药乳膏进行涂布,右侧涂布乳膏基质,每天用药 2 次,每次涂布同样的量,连续用药,于用药后第 20 天将每组豚鼠停药,将豚鼠处死并分别取背部用药区及对照区皮肤,测量用药区皮肤厚度与对照区皮肤厚度之比以确定皮肤萎缩程度。结果见下表

[0195]

不同药物的对豚鼠皮肤萎缩程度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , $n=20$ )	
组别	皮肤萎缩程度% (用药皮肤厚度/对照皮肤厚度)
A	$89.2 \pm 1.9$
B	$95.1 \pm 2.1$

[0196] 上表数据说明,与现有的氢化可的松相比,本发明提供的化合物在局部用药时致皮肤萎缩作用有显著降低 ( $P < 0.05$ )。由此可以得出,使用本发明提供的化合物用于局部炎症的治疗,副作用更小,用药更为安全。