丙酸氟替卡松杂质 K（EP）的合成

高 雨，张国宁，王玉成*

（中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所，北京 100050）

摘要：为控制丙酸氟替卡松原料药的质量，合成了丙酸氟替卡松欧洲药典（EP）杂质 K（**1**）。以经济、易得的地塞米松（**2**）为起始物，经酰化、氯代、水解脱酰基得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*,17*α*,21- 三羟基 -16*α*- 甲基雄甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（**5**）；**5** 经高碘酸氧化，并与丙酰氯发生取代反应，得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*- 羟基 -16*α*- 甲基 -17*α*- 丙酰氧基 -3- 氧代雄甾 -1,4- 二烯 -17*β*- 羧酸（**7**）；**7** 与 *N*,*N*- 二甲基硫代甲酰氯进行重排酰化反应后在碱性条件下水解，得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*- 羟基 -16*α*- 甲基 -17*α*- 丙酰氧基 -3- 氧代雄甾 -1,4- 二烯 -17*β*- 硫代羧酸（**9**）；**9** 与氟溴甲烷在碱性条件下经亲核取代反应，得目标产物 **1**。总收率约 48.34%（以 **2** 计），纯度大于 99%。该路线为 **1** 的首次合成报道，同时对丙酸氟替卡松的合成具有一定的参考意义。

关键词：丙酸氟替卡松杂质 K；丙酸氟替卡松；合成工艺；质量控制

中图分类号：TQ460.6；R974^{+}.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)06-0783-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.006

Synthesis of Impurity K (EP) of Fluticasone Propionate

GAO Yu, ZHANG Guoning, WANG Yucheng*

(*Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Perking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT: In order to control the quality of fluticasone propionate, the synthesis route of impurity K (**1**) in EP of fluticasone propionate was designed. An economical and available starting material, dexamethasone (**2**), was acylated, chlorinated, hydrolyzed and deacetylated to obtain 6*α*-chloro-9*α*-fluoro -11*β*,17*α*,21-trihydroxy-16*α*-methyl-androstane-1,4-diene-3,20-dione (**5**). Then **5** was oxidized by periodic acid followed by the substitution with propionyl chloride to obtain 6*α*-chloro-9*α*-fluoro-11*β*-hydroxy-16*α*-methyl-17*α*-propoyloxy-3-oxandrostane-1,4-diene-17*β*-carboxylic acid (**7**). Then **7** underwent the rearrangement acylation reaction with *N*,*N*-dimethylthioformyl chloride, and then was hydrolyzed under alkaline conditions to obtain 6*α*-chloro-9*α*-fluoro-11*β*-hydroxy-16*α*-methyl-17*α*-propoyloxy-3-oxandrostane-1,4-diene-17*β*-carbothioic acid (**9**). Finally, the target product **1** was obtained by substituting **9** with bromofluoromethane under alkaline conditions. The total yield was about 48.34% (based on **2**) with the purity more than 99%. This synthetic route of **1** was reported at the first time, which had certain reference significance for the synthesis of fluticasone propionate.

Key Words: fluticasone propionate impurity K; fluticasone propionate; synthesis process; quality control

丙酸氟替卡松（fluticasone propionate）是一款由英国葛兰素史克公司研发的糖皮质激素，于 1993 年首次在英国上市。该药物主要用于治疗鼻炎、哮喘和 COPD 等呼吸系统疾病，以及部分过敏症状[1—2]。2019 年，COPD 已成为全球排名第四的死因[3]。因此，作为治疗这一系列疾病的基础药物[4]，丙酸氟替卡松的合成和质量控制尤为重要。

欧洲药典（EP）中收载了丙酸氟替卡松的杂质 K（**1**），化学名为 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*- 羟基 -16*α*- 甲基 -17*α*- 丙酰氧基 -3- 氧代雄甾 -1,4- 二烯 -17*β*- 甲酸 -*S*- 氟甲酯，结构如图 1 所示。**1** 合成难度大，

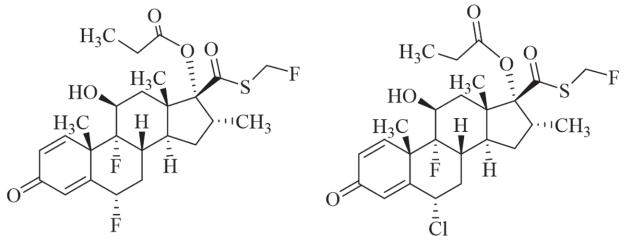
收稿日期：2023-11-13

作者简介 高 雨（2000—），女，博士，专业方向：微生物与生化药学。

通信作者：王玉成（1965—），男，教授，博士生导师，从事药物化学的研究。

E-mail：wyc9999@126.com

因此市面紧缺、价格高昂，对丙酸氟替卡松有关物质的研究造成了诸多不便。此外，因为 **1** 与丙酸氟替卡松结构相似（仅 6 位卤代官能团不同），所以 **1** 的合成路线设计除氯代步骤外，均可适用于丙酸氟替卡松原料药的合成。



丙酸氟替卡松　　杂质K（**1**）

图 1　丙酸氟替卡松和 1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of Fluticasone Propionate and **1**

综上所述，设计 **1** 的合成路线，不仅有助于丙酸氟替卡松杂质的质量控制研究，而且对丙酸氟替卡松的合成也具有一定的参考意义。

目前 **1** 的合成路线尚无文献报道，但丙酸氟替卡松的合成研究 [5—7] 相对成熟。丁施敏 [6] 以 8- 甲羟环氧孕酮乙酸酯为原料，经酯化移位、氟化、环氧开环、酯基水解等步骤反应得氟米松，再经氧化、酯化、硫化、氯甲基化、碘代、氟代等步骤，最终得到丙酸氟替卡松，总收率约 42%（以氟米松计）。该路线最后一步中使用氟化银进行取代，由于氟化银难溶于水，导致此步骤反应困难。刘金仙 [7] 的合成方案则更为优化，硫化后直接用氟溴甲烷进行烷基取代反应，得到丙酸氟替卡松，总收率达 57%（以氟米松计）。该路线利用氟化钾替代氟化银，改进氟甲烷取代碘离子的方法，节约了成本，同时收率提高 [5]。

1 与其原料药相比，仅 6 位取代基改变。据此，本研究参考丙酸氟替卡松的合成方法 [6—7]，以经济、易得的地塞米松（**2**）为起始原料，设计了 **1** 的合成路线，如图 2 所示。

以 **2** 为起始物，在 *N*,*N*- 二甲基乙酰胺（*N*,*N*-dimethylacetamide，DMAC）的无水、无氧溶液条件下，与乙酐、乙酸钠经过酰化反应得醋酸地塞米松（**3**）。**3** 在乙酸异丙烯酯和对甲基苯磺酸条件下，经乙酰化反应后与 *N*- 氯代丁二酰亚胺（*N*-chlorosuccinimide，NCS）进行氯化反应。该过程中以少量 DMSO 为催化剂，得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*,17*α*,21- 三乙酸酯 -16*α*- 甲基雄甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（**4a**）和 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*- 羟基 -17*α*,21- 二乙酸酯 -16*α*- 甲基雄甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（**4b**）的混合物。该混合物在碳酸钾碱性条件下脱酰基，得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*,17*α*,21- 三羟基 -16*α*- 甲基雄甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（**5**）。**5** 经高碘酸氧化，得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*,17*α*- 二羟基 -16*α*- 甲基 -3- 氧代雄甾 -1,4- 二烯 -17*β*- 羧酸（**6**）。**6** 与丙酰氯经酰化反应，再经二乙胺脱单酰基，得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*- 羟基 -16*α*- 甲基 -17*α*- 丙酰氧基 -3- 氧代雄甾 -1,4- 二烯 -17*β*- 羧酸（**7**）。**7** 与 *N*,*N*- 二甲基硫代乙酰氯亲核加成，并在碳酸钾碱性条件下经巯基水解，得 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*- 羟基 -16*α*- 甲基 -17*α*- 丙酰氧基 -3- 氧代雄甾 -1,4- 二烯 -17*β*- 硫代羧酸（**9**）。最后，**9** 与氟溴甲烷经氟甲基化反应，得目标产物 **1**。总收率 48.34%（以 **2** 计），纯度 99.51%。另外，研究中发现，**2** 在乙酸异丙烯酯中与对甲基苯磺酸经高温回流反应，可直接制得 **4a** 和 **4b** 混合物，减少一步反应。

优化后的路线具有以下优势。①起始原料经济、易得，节省成本；②制备 **4a** 和 **4b** 的混合物时，使用少量对甲苯磺酸催化可使乙酰化反应更完全；③混合物 **4a** 和 **4b** 可不经分离，直接全部水解得到相同产物 **5**，简化实验步骤的同时，收率可由 61.63% [8] 提高至 65.3%（以 **3** 计）；④制备 **7** 时，使用二乙胺代替氢氧化钠去除副产物，收率由 95% [6]（或 90% [7]）提高至 99.3%。综上所述，优化后的路线具有收率高、成本低、适用范围广等优点，且操作简单、合成周期短，很大程度地简化了皮质醇类化合物的合成。

参照 ChP 2020 年版收载的丙酸氟替卡松有关物质项进行检查，结果如图 3 所示，丙酸氟替卡松和化合物 **1** 可达到充分分离。[HPLC 归一化法：色谱柱　Eclipse XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相　A 为磷酸、甲醇和乙腈的混合溶液（体积比

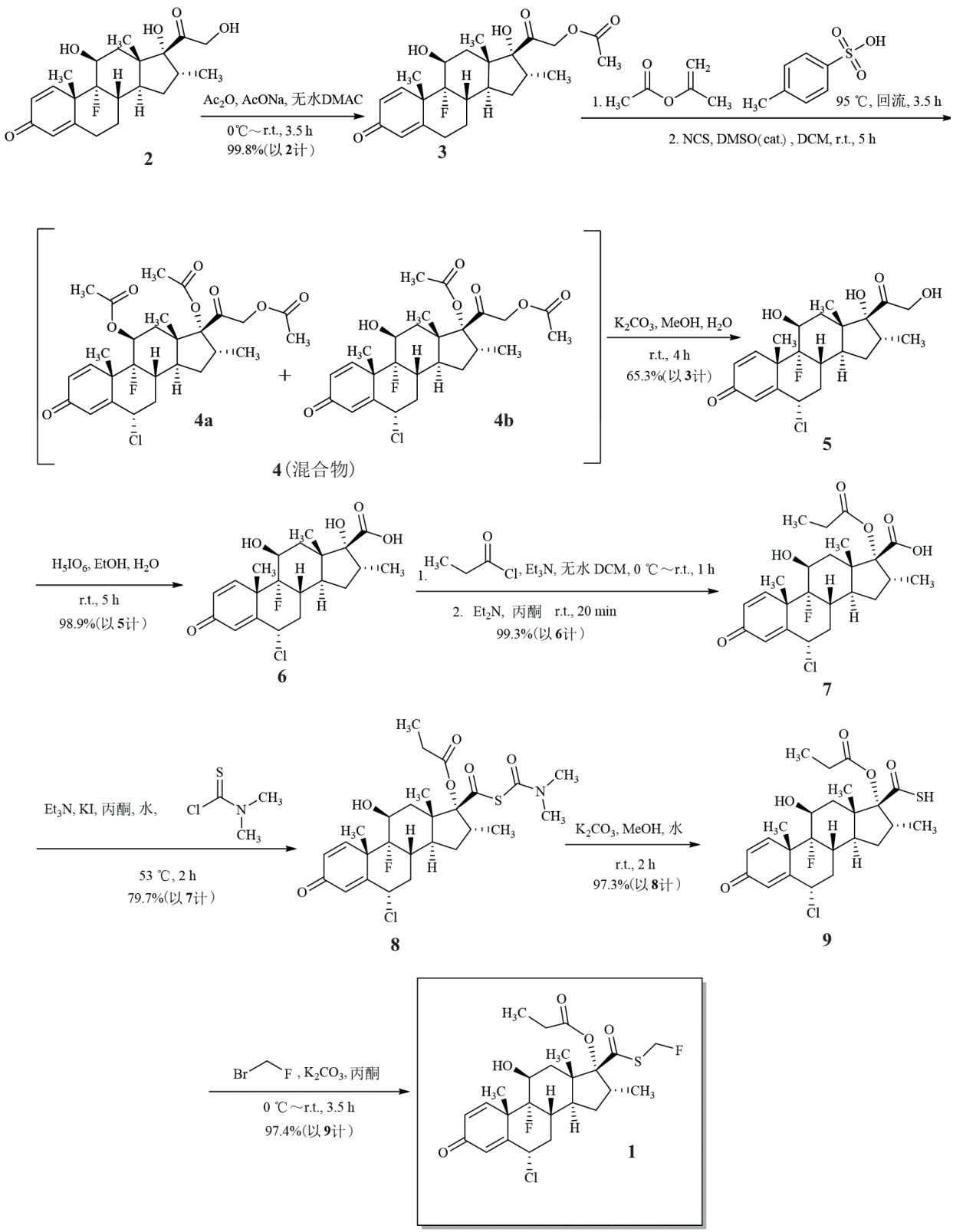
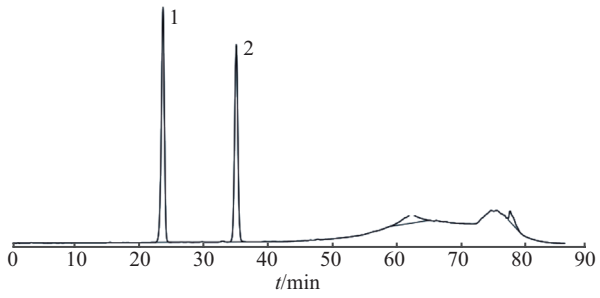


图 2 1 的合成路线

Fig.2 Synthetic Route of **1**



1—丙酸氟替卡松；2—**1**。

图 3　丙酸氟替卡松和 1 的分离度测试

Fig.3　Separation of Fluticasone Propionate from **1**

1 ∶ 6 ∶ 193)，B 为磷酸、甲醇和水的混合溶液（体积比 1 ∶ 6 ∶ 193)，梯度洗脱 (0—40 min，A 43%—55 %；40—60 min，A 55 % —90 %；60—70 min，A 90%—100%；70—75 min，A 100%；75—85 min，A 100%—43%)；检测波长 239 nm；柱温 40 ℃；流速 1 mL/min；进样量 20 μL]。

实验部分

醋酸地塞米松 (3)

将 **2**(15.00 g，38.25 mmol，北京伊诺凯科技有限公司）和乙酸钠 (4.71 g，57.38 mmol) 加至 250 mL 干燥圆底烧瓶中，在氩气保护、冰浴条件下，加入 DMAC(225 mL)，搅拌 3 min 后加入乙酐 (16.2 mL)；10 min 后移除冰浴，溶液呈浅黄色澄清状，室温反应 3.5 h；TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 3)] 跟踪反应。反应液中加入水 (200 mL)，出现乳白色沉淀，过滤；滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 溶解，依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤，然后经无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压蒸除溶剂，得白色固体 **3**(16.57 g，99.8 %)。mp 217.2 ～ 219.6 ℃ [文献[9]：223 ～ 228 ℃ (lit.)]。干燥后直接投入下步反应。^{1}H NMR(500 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.40 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.94 (q, *J*=17.7 Hz, 2H), 4.25 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.02 (dq, *J*=7.3、4.1、3.6 Hz, 1H), 2.71 (td, *J*=13.5、6.2 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J*=22.1、11.9、5.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J*=14.6、4.0 Hz, 1H), 2.31 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.22 (td, *J*=11.9、9.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (dt, *J*=10.9、4.6 Hz, 1H), 1.69 ～ 1.77 (m, 1H), 1.66 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.51 (td, *J*=12.9、4.9 Hz, 1H), 1.19 (ddd, *J*=12.2、8.2、4.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.85 (d, *J*=7.3 Hz, 3H)；ESI-MS (*m*/*z*): 435.4[M+H]$^+$。

6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*,17*α*,21- 三乙酸酯 -16*α*- 甲基雄甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (4a) 和 6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*- 羟基 -17*α*,21- 二乙酸酯 -16*α*- 甲基雄甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (4b) 的混合物

将 **3**(4.34 g，10.00 mmol)、乙酸异丙烯酯 (50 mL) 和对甲基苯磺酸一水合物 (285.3 mg，1.50 mmol) 加至 100 mL 干燥圆底烧瓶中，溶液呈白色浑浊状。加热至 95 ℃，回流、搅拌反应 0.5 h，溶液呈橙黄色澄清状，继续反应 3 h；TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液中加入三乙胺 (0.1 mL) 淬灭反应，立即减压蒸除溶剂，得黄色油状物，直接投入下步反应。

室温条件下，向反应瓶中加入 NCS(1.60 g，12.00 mmol)，氩气保护下，加入无水 DCM(40 mL)，溶清后再加入 DMSO(0.3 mL)，溶液呈橙黄色澄清状，搅拌反应 5 h；TLC(条件同上段）跟踪反应。反应液减压蒸除溶剂后经柱色谱 [条件同上段] 分离、纯化，得白色固体混合物 **4a** 和 **4b**(3.75 g)，直接投入下步反应。ESI-MS (*m*/*z*): 553.4[M+H]$^+$/512.4[M+H]$^+$。

6*α*- 氯 -9*α*- 氟 -11*β*,17*α*,21- 三羟基 -16*α*- 甲基雄甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (5)

将 **4a** 和 **4b** 混合物 (3.65 g) 和碳酸钾 (9.68 g，70.00 mmol) 加至 250 mL 圆底烧瓶中，用 75 % 甲醇水溶液 (160 mL) 溶解，溶液呈淡黄色澄清状，搅拌反应 1 h 后溶液呈橘黄色澄清状，继续反应 4 h；TLC(条件同化合物 **3**) 跟踪反应。反应液减压蒸除溶剂，加入水 (100 mL)，用 1 mol/L 盐酸调至 pH 2 左右，析出白色固体，过滤；滤饼于 25 ℃ 减压干燥，得白色固体 **5**(2.78 g，65.3%)。mp 203.2 ～ 205.0 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.39 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.03 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=19.3 Hz,

1H), 4.33 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J*=19.3 Hz, 1H), 3.11 (p, *J*=4.5 Hz, 1H), 2.68 ～ 2.79 (m, 1H), 2.29 ～ 2.35 (m, 1H), 2.21 ～ 2.28 (m, 1H), 2.16 (dt, *J*=16.5、8.5 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 1.22 (td, *J*=8.3、4.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.87 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)；ESI-MS (*m/z*): 427.4 [M+H]$^+$。

6*α*-氯-9*α*-氟-11*β*,17*α*-二羟基-16*α*-甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17*β*-羧酸 (6)

将 **5** (1.33 g，3.122 mmol) 和乙醇 (60 mL) 加至 200 mL 圆底烧瓶中，溶清。将高碘酸 (0.78 g，3.43 mmol) 溶于纯水 (100 mL) 中，加至上述反应瓶中，溶液呈淡黄色澄清状。室温反应 5 h 后，溶液呈白色浑浊状；TLC (条件同化合物 **3**) 跟踪反应。反应液减压蒸除溶剂，加入水 (50 mL)，用冰水浴控温于 0 ℃，再用饱和碳酸钠溶液调至 pH 8 左右。加入乙酸乙酯 (10 mL) 萃取，静置分层，取水相，用 1 mol/L 盐酸调至 pH 2 左右，析出白色固体，抽滤；滤饼于 25 ℃减压干燥，得白色固体 **6** (1.27 g，98.9%)。mp 238.4 ～ 240.9 ℃。^{1}H NMR (500 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.40 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 2.67 ～ 2.78 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (s, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (d, *J*=7.1 Hz, 3H)；ESI-MS (*m/z*): 413.3 [M+H]$^+$。

6*α*-氯-9*α*-氟-11*β*-羟基-16*α*-甲基-17*α*-丙酰氧基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17*β*-羧酸 (7)

将 **6** (280 mg，0.68 mmol) 加至 50 mL 圆底烧瓶中，在氩气保护、冰浴条件下加入无水 DCM (4 mL)，再依次加入三乙胺 (0.35 mL，2.38 mmol) 和丙酰氯 (0.2 mL，1.70 mmol)。搅拌，溶液呈黄色澄清状。室温反应 1 h 后，溶液呈黄色浑浊状。反应液减压浓缩后，得黄色油状物。直接用于下步反应。

立即将上述所得油状物溶于丙酮 (14.5 mL) 中，加入二乙胺 (0.22 mL，1.0 mmol)，溶液呈淡黄色浑浊状。继续反应 20 min，TLC [展开剂：石油醚和乙酸乙酯 (体积比 1 ∶ 3) 的混合溶液 (8 mL)，再加 1 滴乙酸] 跟踪反应。反应液减压浓缩后，加入水 (20 mL)，用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 8 左右，再用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取，静置分层。取水相，用 1 mol/L 盐酸调至 pH 2 左右，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取；有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得白色固体 **7** (316 mg，99.3%)。mp 172.0 ～ 174.4 ℃。^{1}H NMR (500 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.40 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.35 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.05 ～ 4.30 (m, 1H), 2.70 ～ 2.82 (m, 1H), 2.34 ～ 2.39 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.26 ～ 1.30 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)；ESI-MS (*m/z*): 469.4 [M+H]$^+$。

17*β*-(*N*,*N*-二甲基氨基甲酰基) 硫代羰基-6*α*-氯-9*α*-氟-11*β*-羟基-16*α*-甲基-17*α*-丙酰氧基-3-氧代雄甾-1,4-二烯 (8)

将 **7** (300 mg，0.64 mmol) 和丙酮 (12 mL) 加至 50 mL 圆底烧瓶中，溶解后依次加入三乙胺 (0.2 mL，1.61 mmol)、碘化钾 (21.6 mg，0.13 mmol)、*N*,*N*-二甲基硫代乙酰氯 (179 mg，1.41 mmol) 和水 (1 mL)，控温于 53 ℃，搅拌，溶液呈黄色澄清状。保温反应 2 h 后，溶液颜色加深；TLC (条件同化合物 **3**) 跟踪反应。反应液减压蒸除溶剂，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取；有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤；滤液减压浓缩，经柱色谱 [洗脱剂：甲醇和水 (体积比 9 ∶ 1)] 分离、纯化，得白色固体 **8** (283 mg，79.7%)。mp 170.0 ～ 172.3 ℃。^{1}H NMR (500 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.39 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.37 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J*=10.1、6.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.69 ～ 2.83 (m, 1H), 2.40 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.21 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.12 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.02 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 1.91 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H),

1.29 ～ 1.35(m, 1H), 1.22(s, 3H), 1.11(d, *J*=5.2 Hz, 3H), 0.96(d, *J*=9.0 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*): 556.5[M+H]$^+$。

6*α*-氯-9*α*-氟-11*β*-羟基-16*α*-甲基-17*α*-丙酰氧基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17*β*-硫代羧酸（9）

将**8**(280 mg，0.51 mmol)和75%甲醇水溶液(32 mL)加至50 mL反应瓶中，溶清，加入碳酸钾(698 mg，4.91 mmol)，溶液呈橙黄色澄清状，搅拌反应2 h；TLC(条件同化合物**3**)跟踪反应。反应液中加入水(20 mL)，用1 mol/L盐酸调至pH 2左右，析出白色固体，过滤；滤饼用乙酸乙酯(20 mL)溶解，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，得白色固体**9**(240 mg，97.3%)。mp 140.2～142.5 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.39(d, *J*=10.5 Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 6.29(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.37(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.44(s, 1H), 2.75(dt, *J*=28.4、9.7 Hz, 1H), 2.39(d, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.26(d, *J*=14.3 Hz, 1H), 2.20(s, 1H), 2.18(s, 1H), 2.14 ～ 2.17(m, 1H), 2.00(d, *J*=14.7 Hz, 1H), 1.81(s, 3H), 1.27 ～ 1.34(m, 2H), 1.18(d, *J*=19.0 Hz, 3H), 1.11(t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.95(d, *J*=7.0 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*): 485.4[M+H]$^+$。

丙酸氟替卡松杂质K(1)

将**9**(200 mg，0.41 mmol)、碳酸钾(170 mg，1.23 mmol)和丙酮(8 mL)加至25 mL圆底烧瓶中，溶清，溶液呈黄色澄清状。在氩气保护、冰浴条件下，加入氟溴甲烷(0.3 mL, 4.13 mmol)，搅拌10 min后移除冰浴。室温反应3.5 h，TLC(条件同化合物**3**)跟踪反应。反应液减压蒸除溶剂后经柱色谱(条件同化合物**4**)分离、纯化，得白色固体**1**(206.7 mg，97.4%)。mp 207.2～209.0 ℃。纯度99.51%[HPLC归一化法：色谱柱Agilent Ecllpse XDB-C_{18}柱(4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相A为水，B为甲醇，梯度洗脱(0—5 min，B 50%—100%；5—10 min，B 100%)；柱温28.5 ℃；检测波长254 nm；流速1.0 mL/min；进样量10 μL]。^{1}H NMR(500 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 7.39(d, *J*=10.4 Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 6.30(s, 1H), 5.80 ～ 5.96(m, 2H), 5.06(s, 1H), 4.38(d, *J*=10.1 Hz, 1H), 2.77(dq, *J*=28.5、9.3 Hz, 1H), 2.39(q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.27(d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.18(s, 1H), 2.16(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 2.01(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 1.92(q, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.81(s, 3H), 1.26 ～ 1.39(m, 2H), 1.15(s, 3H), 1.11(t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.97(d, *J*=7.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, CH_3OH-d_4) δ: 194.6, 188.3, 174.5, 163.2, 156.2, 129.4, 129.0, 101.9(d), 98.2, 82.7(d), 72.3(d), 60.0, 50.3(d), 49.8, 44.6, 37.6, 37.3, 37.1, 35.2, 32.0(d), 28.4, 27.4(d), 17.6, 16.8, 9.4；ESI-MS(*m*/*z*): 517.4[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] MILLS H, ACQUAH R, TANG N, *et al*. Biochemical behaviours of salmeterol/fluticasone propionate in treating asthma and chronic obstructive pulmonary diseases(COPD)[J]. *Emerg Med Int*, 2022, **2022**: 2593740.

[2] ZHONG Y, LI L J, CHEN R, *et al*. Quantitative comparison of dose-effect and time-course of fluticasone furoate and fluticasone propionate in adult and adolescent patients with persistent asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respirology*, 2022, **27**(3): 194-201.

[3] PIRES N, PINTO P, MARÇA N, *et al*. Pharmacological treatment of COPD—new evidence[J]. *Pulmonology*, 2019, **25**(2): 90-96.

[4] TASHKIN D P, OHAR J A, KOLTUN A, *et al*. The role of ICS/LABA fixed—dose combinations in the treatment of asthma and COPD: bioequivalence of a generic fluticasone propionate-salmeterol device[J]. *Pulm Med*, 2021, **2021**: 8881895.

[5] 刘金仙, 马晓莉, 马丽芳, 等. 丙酸氟替卡松的合成[J]. 华西药学杂志, 2007, **22**(1): 51-53.

[6] 丁施敏. 氟米松和氟替卡松丙酸酯的合成工艺研究[D]. 上海: 华东理工大学硕士学位论文, 2012.

[7] 刘金仙. 丙酸氟替卡松的合成与质量研究[D]. 成都: 四川大学硕士学位论文, 2007.

[8] 殷莉梅, 韩　静. 丙酸氟替卡松的合成工艺改进[J]. 中国药物化学杂志, 2010, **20**(1): 29-31.

[9] 祝翠红, 闻建平, 卢彦昌, 等. 醋酸地塞米松氟化反应的优化[J]. 化学工业与工程, 2005, **22**(6): 430-433.