

盐酸托哌酮有关物质的合成

周亚,黄一玲*

(嘉实(湖南)医药科技有限公司,湖南长沙410200)

摘要:目的 对盐酸托哌酮有关物质进行研究,并为其质量研究提供对照品。方法 以邻溴苯丙酮和间溴苯丙酮为起始原料,与甲基硼酸发生 Suzuki 偶联反应得到对应的邻甲基苯丙酮和间甲基苯丙酮,二者分别与多聚甲醛和盐酸哌啶发生 Mannich 反应后成盐制得邻位甲基杂质(A)和间位甲基杂质(B)。结果与结论 杂质 A 和 B 的结构经 ESI-MS、¹H-NMR、¹³C-NMR 谱确证,纯度均达 98% 以上(HPLC)。本研究为盐酸托哌酮质量标准的制定提供了参考,为其进一步研究奠定了基础,同时为其他含有类似位置异构的原料药研究提供了思路。

关键词:盐酸托哌酮;有关物质;合成;偶联反应

中图分类号:R914 **文献标志码:**A

盐酸托哌酮为中枢性肌肉松弛药,适用于缺血性血管病的治疗,如动脉硬化、血管内膜炎等;亦可用于中风后遗症、脑性麻痹症、脊髓末梢神经疾患等病症。对于各种脑血管疾病引起的头痛、眩晕、失眠、肢体发麻、记忆力减退、耳鸣等症状,该药具有一定的改善效果^[1-5]。

1 杂质来源及合成路线

目前关于盐酸托哌酮的质量研究已有较多报

道^[6-10],但针对其有关物质的具体研究及合成路线报道却较为少见。本文作者对盐酸托哌酮的合成工艺路线(图1)开展优化研究,发现其成品中理论上会产生邻位甲基和间位甲基杂质。因此,本文作者设计合成路线制备得到邻位甲基杂质(A,图1)和间位甲基杂质(B,图1),并进行了结构确证,后将二者加入到盐酸托哌酮成品中进行有关物质定位,最终证实了成品中杂质 A 和 B 的存在。

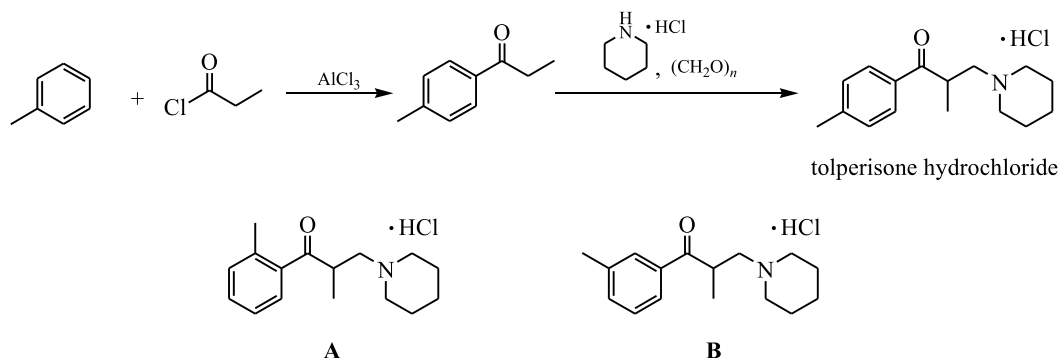


Figure 1 The reported synthetic route of tolperisone hydrochloride and the structures of impurities A and B

药物的有关物质研究是药品质量研究的关键环节,而含位置异构的药品相关研究,往往易被研究者忽视。位置异构杂质因与主成分结构高度相似,难以通过药典常用方法有效分离,这也是其常

被忽略的重要原因。本文作者对盐酸托哌酮工艺路线进行研究,发现甲苯与丙酰氯发生 Friedel-Crafts 酰基化反应时,除生成主产物对甲基苯丙酮外,还可能产生邻甲基苯丙酮和间甲基苯丙酮,二

收稿日期:2024-07-08

作者简介:周亚(1989-),男(汉族),湖南衡阳人,硕士,中级工程师,主要从事仿制药研究与开发,Tel:(0731)84221288,E-mail:zhouy@harvest-pharm.com; *通信作者:黄一玲(1991-),女(汉族),湖南衡阳人,硕士,中级工程师,主要从事仿制药研究与开发,Tel:(0731)84221288,E-mail:huangyl@harvest-pharm.com。

者进一步参与反应,便会生成杂质 A 与杂质 B。

本文作者以邻溴苯丙酮(1)和间溴苯丙酮(4)为起始原料,与甲基硼酸(2)发生 Suzuki 偶联反应得到对应的邻甲基苯丙酮(3)和间甲基苯丙酮(5),二者分别与多聚甲醛和盐酸哌啶发生 Mannich 反应后成盐制得杂质 A 和 B(图2)。终

产品无需柱色谱分离纯化,只需要在丙酮中搅拌洗涤,即可得到纯度达 98% 以上的杂质对照品。采用盐酸托哌酮的分析方法对杂质 A 和 B 进行高效液相色谱分析,结果显示各物质保留时间分别为:托哌酮($t_R = 21.913 \text{ min}$)、杂质 A($t_R = 34.541 \text{ min}$)、杂质 B($t_R = 24.002 \text{ min}$)。

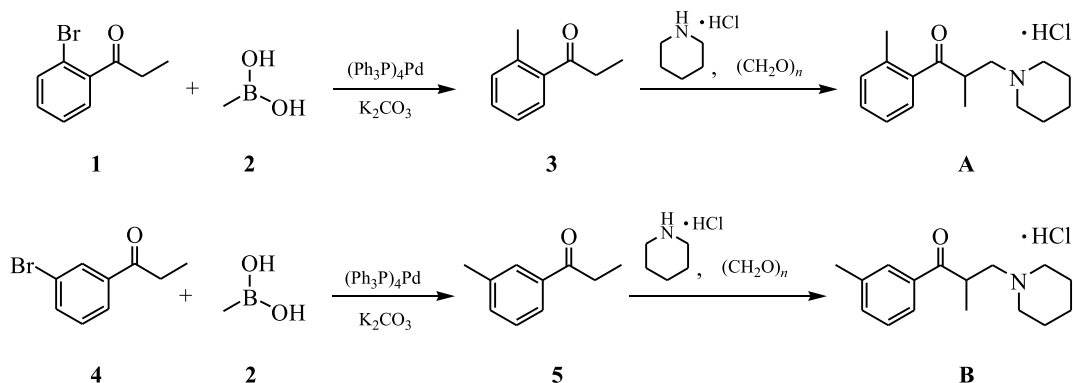


Figure 2 The synthetic routes of impurities A and B

2 合成实验

化合物质谱采用 Agilent 6470B LC-MS-MS 三重四极杆液质联用仪测定(美国 Agilent 公司);核磁共振谱采用 Bruker Avance III 400 核磁共振波谱仪测定(德国 Bruker 公司);纯度采用 Waters e2695 高效液相色谱仪测定(美国 Waters 公司)。实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯,除特别说明外,不经处理直接使用。

2.1 邻甲基苯丙酮(3)和间甲基苯丙酮(5)的合成

将 5.0 g (23.5 mmol) 邻溴苯丙酮、2.1 g (35.3 mmol) 甲基硼酸、0.5 g (0.5 mmol) 四(三苯基膦)钯、9.7 g (70.5 mmol) 碳酸钾、5 mL 纯化水和 30 mL 甲苯加入到 100 mL 三颈瓶中,反应体系经氮气置换,在氮气保护下回流反应 7 h。反应完毕,将反应液降至室温,用 30 mL 纯化水洗 2 次,用 10.0 g 无水硫酸钠干燥过夜,过滤,将滤液减压浓缩,得到淡黄色液体(3) 3.2 g,收率为 92.2%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 ~ 7.60(m, 1H), 7.38 ~ 7.33(m, 1H), 7.28 ~ 7.22(m, 2H), 2.91(q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.49(s, 3H), 1.20(t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.3, 138.3, 138.0, 132.0, 131.2, 128.4, 125.8, 34.9, 21.4, 8.5。

采用类似的方法合成间甲基苯丙酮(5):淡黄色液体,3.1 g,收率为 89.3%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ : 7.72 ~ 7.65(m, 2H), 7.31 ~ 7.22(m, 2H), 2.91(q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.32(s, 3H), 1.14(t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.9, 138.2, 136.9, 133.5, 128.4, 128.3, 125.1, 31.7, 21.3, 8.2。

2.2 2-甲基-1-(2-甲基苯基)-3-(1-哌啶基)-1-丙酮盐酸盐(A)和2-甲基-1-(3-甲基苯基)-3-(1-哌啶基)-1-丙酮盐酸盐(B)的合成

将 3.0 g (20.2 mmol) 邻甲基苯丙酮、0.8 g (26.2 mmol) 多聚甲醛、2.2 g (18.2 mmol) 盐酸哌啶和 6 mL 异丙醇加入到 100 mL 三颈瓶中,升温至 90 ~ 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 5 h。反应完毕,将反应液降至室温,有大量固体析出,加入 12 mL 丙酮搅拌 30 min,过滤,将滤饼加入到 24 mL 丙酮中,室温搅拌洗涤 30 min,过滤,干燥,得到白色固体(A) 5.1 g,收率为 89.3%。纯度为 99.9% [HPLC 面积归一化法;色谱柱 CAPCELL pak C_{18} MGII S5 (4.6 mm \times 150 mm, 5 μm);流动相 A 为磷酸盐缓冲液 (pH 7.5),流动相 B 为乙腈,体积比 55:45,等度洗脱 60 min;检测波长为 250nm;流速为 1.0 mL \cdot min $^{-1}$]。ESI-MS m/z : 246.1 [M + H] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.52(s, 1H), 7.98(dd, $J = 7.8, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.48 ~ 7.46(m, 1H), 7.40 ~ 7.32(m, 2H), 4.15 ~ 4.13(m, 1H), 3.59 ~ 3.56(m, 1H), 3.48(d, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.09 ~ 3.05(m, 1H), 2.98 ~ 2.94

(m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.69 ~ 1.66 (m, 4H), 1.62 ~ 1.43 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 204.6, 138.4, 136.5, 132.2 (2C), 129.2, 126.5, 57.6, 53.9, 52.8, 43.9, 22.5, 22.2, 21.6, 21.0, 17.4。

采用类似的方法合成 2-甲基-1-(3-甲基苯基)-3-(1-哌啶基)-1-丙酮盐酸盐(**B**):白色固体, 4.9 g, 收率为 85.8%。纯度为 100.0% (HPLC 面积归一化法; 色谱条件同上)。ESI-MS m/z : 246.1 [M + H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.36 (s, 1H), 8.00 ~ 7.76 (m, 2H), 7.68 ~ 7.26 (m, 2H), 4.29 ~ 4.26 (m, 1H), 3.59 ~ 3.57 (m, 1H), 3.47 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.12 ~ 3.10 (m, 1H), 3.00 ~ 2.79 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.91 ~ 1.58 (m, 5H), 1.49 (s, 4H), 1.37 ~ 1.35 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 201.3, 138.9, 135.3, 134.9, 129.4, 129.3, 126.3, 57.8, 53.8, 52.7, 36.5, 22.6, 22.5, 21.6, 21.3, 18.3。

3 结论

本文作者根据盐酸托哌酮的合成工艺及结构特征, 推测并合成两个位置异构杂质, 其结构经 ESI-MS、¹H-NMR、¹³C-NMR 谱确证, 同时完成了这两个杂质在盐酸托哌酮成品中的检测工作。本研究为盐酸托哌酮质量标准的制定提供了参考, 为其进一步研究奠定了基础, 同时为其他含有类似位置异构的原料药研究提供了思路。

参考文献:

[1] PENG W C, YUAN C, XU W D, et al. Novel tolperidone hydrochloride crystal form and preparation method thereof: CN, 116253699A [P]. 2023-06-13.

- [2] PATEL A U, CAUDHARI D V, SHAH P, et al. Hot melt granulation method for the preparation of floating matrix tablets of tolperison hydrochloride [J]. *Futur J Pharm Sci*, 2018, 4(2): 139-149.
- [3] ZHANG X Y, LI X, ZHANG H, et al. Composition of tolperidone hydrochloride and application thereof: CN, 113101319A [P]. 2021-07-13.
- [4] RABBANI G, LEE E J, AHMAD K, et al. Binding of tolperisone hydrochloride with human serum albumin: effects on the conformation, thermodynamics, and activity of HAS [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(4): 1445-1456.
- [5] YUAN J Q, QIN M, ZHANG H J, et al. Method for preparing high-purity tolperidone hydrochloride: CN, 110845443B [P]. 2023-09-05.
- [6] MOHAMED R, EMAD M, SAFAA T, et al. Screen-printed sensors for efficient potentiometric analysis of tolperisone hydrochloride in presence of its co-formulated drugs [J]. *BMC Chem*, 2022, 89(16): 1-10.
- [7] KARAJG I, MOMIN S, KOTNA L, et al. Novel and validated first derivative UV spectrophotometric method for the determination of tolperisone hydrochloride in pharmaceutical preparations [J]. *J Chem Pharm Sci*, 2016, 9(4): 3231-3235.
- [8] SHORT G. Tolperisone analogs and methods of use cross-reference to related applications: WO, 2019195775A1 [P]. 2019-10-10.
- [9] PADMAN E, THAKU R, ALASPUR E, et al. RP-HPLC method for determination of tolperisone hydrochloride in tablet formulation [J]. *Indian Drugs*, 2016, 53(10): 48-53.
- [10] GOEL H, SINGLA R, CHAWLA R, et al. Facile validated HPLC method using photodiode array detector for the combined analysis of etodolac and 5-FU in bulk and tablet dosage form [J]. *Egypt J Chem*, 2021, 64(3): 1601-1614.

(下转至第 167 页)