

富马酸卢帕替芬杂质C制备工艺和结构确证

李琳*, 王小明, 孟书舫, 陈琳, 王海燕, 林鹏飞, 陈玲

(福建省闽东力捷迅药业有限公司, 宁德 355300)

摘要 以卢帕替芬为原料, 经溴代丁二酸亲核取代反应, 分离纯化获取高纯度的杂质C化合物, 运用IR、UV、MS、¹H NMR、¹³C NMR、DEPT135°、HSQC、HMBC、¹H-¹HCOSY等技术手段对其结构进行确证。本研究制备的杂质C制备工艺简单、条件温和、易于获得, 纯度99.0%, 收率25%~30%; 并且样品经结构确证符合目标化合物。杂质C的制备和结构确证为新药富马酸卢帕替芬原料及制剂的杂质研究提供了杂质C对照品, 为富马酸卢帕替芬质量控制提供了理论依据。

关键词 富马酸卢帕替芬; 杂质C; 制备工艺; 结构确证; 核磁共振; 高分辨质谱

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)05-0530-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200504

引用本文 李琳, 王小明, 孟书舫, 等. 富马酸卢帕替芬杂质C制备工艺和结构确证[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(5): 530 - 537.

Cite this article as: LI Lin, WANG Xiaoming, MENG Shufang, *et al.* Preparation process and structure confirmation of impurity C of rupatifen fumarate[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(5): 530 - 537.

Preparation process and structure confirmation of impurity C of rupatifen fumarate

LI Lin*, WANG Xiaoming, MENG Shufang, CHEN Lin, WANG Haiyan, LIN Pengfei, CHEN Ling

Fujian Mindong Rejuvenation Pharmaceutical Co., Ltd., Ningde 355300, China

Abstract The high-purity impurity C was isolated and purified from a new anti-allergic drug, rupatifen, by nucleophilic substitution reaction with bromobutanic acid, and its structure was confirmed by IR, UV, MS, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT135°, HSQC, HMBC, and ¹H-¹HCOSY. The preparation process of impurity C in this study was simple and easy to obtain under mild conditions, with the purity of 99.0% and the yield of 25%-30%; and the sample met the target compound by structural confirmation. The preparation process and structure confirmation provided sufficient impurity C reference substance for impurity research of raw materials and preparations of rupatifen fumarate, which laid a solid foundation for quality research of new drugs.

Key words rupatifen fumarate; impurity C; preparation process; structure confirmation; nuclear magnetic resonance; high resolution mass spectrometry

This study was supported by China National Key Hi-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs(No. 2018ZX09J18108-005) and Fujian Provincial Science and Technology Major Special Project(No. 2015YZ0002-2)

富马酸卢帕替芬是一种多靶点、广谱的抗过敏一类新药(图1-A), 具有抗组胺、肥大细胞稳定、抗血小板活化因子、抗嗜酸性粒细胞作用, 其中枢镇静的不良反应更小^[1]。对富马酸卢帕替芬原料

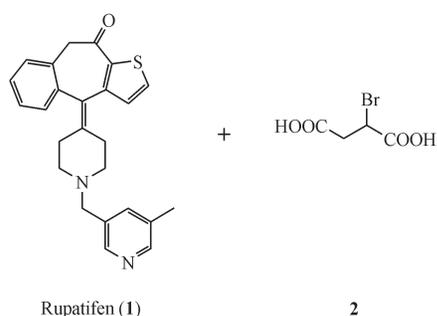
进行质量分析研究, 发现原料样品中含有少量富马酸卢帕替芬杂质C。富马酸卢帕替芬杂质C是由富马酸卢帕替芬中间体卢帕替芬的吡啶叔胺位点与富马酸发生副反应, 形成的内盐化合物^[2](图

收稿日期 2019-11-25 *通信作者 Tel: 18905019289 E-mail: lin.li@chinaljx.com

基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2018ZX09J18108-005); 福建省科技重大专项资助项目(No. 2015YZ0002-2)

1-B)。该杂质与富马酸卢帕替芬结构相近,在终产物及后续的制剂中一直存在,影响药物质量^[3],需要深入研究并进行控制。进一步考察发现高温和酸性条件下容易产生该杂质。因此,在原料及制剂的杂质谱控制策略中,将其作为主要工艺杂质进行研究和控制。本研究主要针对杂质 C 的制备工艺、结构确证进行全面研究,为制定富马酸卢帕替芬原料及制剂的质量标准提供依据。

通过化学合成杂质 C,以卢帕替芬(1)为原料,在有机碱三乙胺的条件下,经溴代丁二酸(2)试剂



Scheme 1 Synthetic route of rupertifen fumarate impurity C

1 材料

1.1 药品与试剂

卢帕替芬为本实验室自制合成,其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

500M 核磁共振仪、Bruker Esquire 3000 plus 高分辨质谱仪(美国 Bruker 公司);UV-1800 紫外可见光谱仪(日本岛津公司);Avatar 470 傅里叶红外光谱仪(美国 Nicolet 仪器公司);1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技公司);MS205DU 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

2 方法与结果

2.1 富马酸卢帕替芬杂质 C 的发现

在富马酸卢帕替芬原料研究中,采用高效液相色谱法对富马酸卢帕替芬原料样品和降解样品进行检测,结果如图 2 所示。在研究过程中,发现多批样品中含少量的杂质 C,且在高温和酸性条件下样品溶液容易产生该杂质 C,随着时间的增加,该杂质的含量亦增加。为了更好地控制产品质量,

因而对该杂质进行了进一步研究。

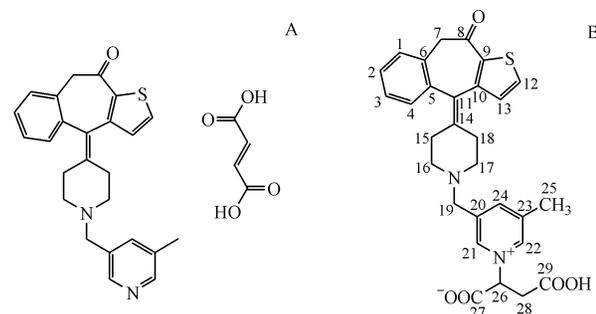
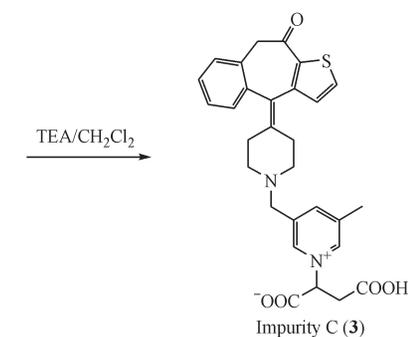


Figure 1 Structures of rupertifen fumarate(A) and its impurity C(B)



量,因而对该杂质进行了进一步研究。

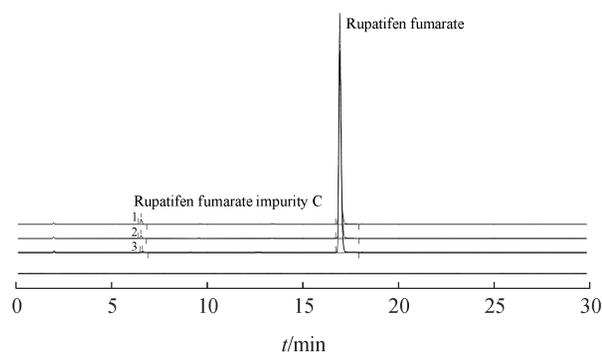


Figure 2 HPLC of rupertifen fumarate under different conditions

1:Raw material;2:Raw material at 60 °C, acidic solution (pH 1.2) for 2 h;3:Raw material at 60 °C, acidic solution (pH 1.2) for 3 h

2.2 富马酸卢帕替芬杂质 C 的制备工艺

2.2.1 富马酸卢帕替芬杂质 C 粗品的合成 将卢帕替芬 10.0 g 和二氯甲烷 300 mL 投入反应容器,室温下搅拌溶解,再加入三乙胺 20.0 mL 和溴代丁二酸 10.0 g,搅拌溶解,35 °C 下反应,HPLC 监控反应至结束;反应液加入 50% 乙醇水溶液(100 mL×2)洗涤,有机相无水硫酸钠干燥;30~50 °C 浓缩至干,得到杂质 C 粗品。

2.2.2 富马酸卢帕替芬杂质C粗品的提纯 浓缩物用少量二氯甲烷溶解,硅胶柱纯化,上样量:浓缩物与硅胶柱填料的质量比为1.5:100;用二氯甲烷-甲醇(1:2→10:1)梯度洗脱,洗脱收集目标分离液,浓缩至干,50~60℃真空干燥,得到淡黄色晶体,即富马酸卢帕替芬杂质C化合物,产物质量为3.84 g,收率29.8%,纯度99.0%(HPLC,面积归一化),详见图3,合成杂质C的保留时间与原料中该杂质的保留时间基本一致。

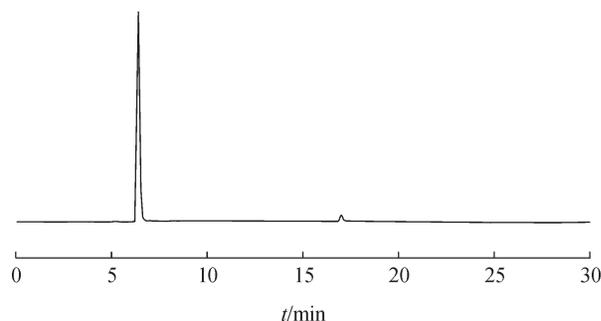


Figure 3 HPLC of rupatifen fumarate impurity C

2.3 富马酸卢帕替芬杂质C的结构确证

依据《化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则》^[4],对制备的杂质C化合物进行结构确证。

2.3.1 质谱(MS) 制备获得杂质的准分子离子峰,ESI-MS正离子质谱图(图4)中,在 m/z 517处的较强离子峰对应于样品的 $[M+H]^+$ 离子,在 m/z 539处的较强离子峰对应于样品的 $[M+Na]^+$ 离子;IT-TOF质谱正离子质谱图(图5)中在 m/z 517.171 0处的较强离子峰对应于样品的 $[M+H]^+$ 离子,与元素组成为 $[C_{29}H_{29}N_2O_5S]^+$ 的离子误差仅为15.8,表

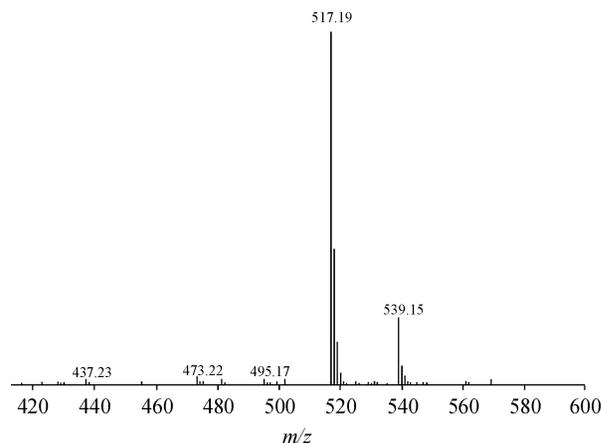


Figure 4 ESI-MS positive ion mass spectrum of rupatifen fumarate impurity C

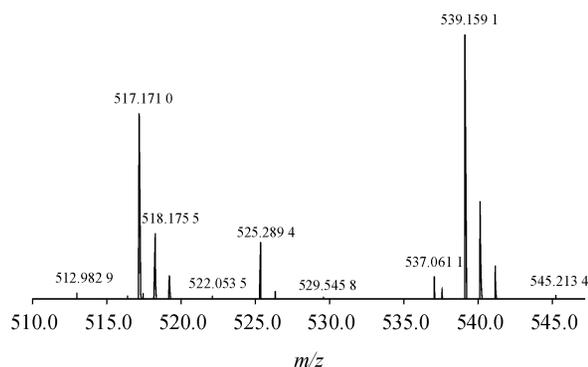


Figure 5 IT-TOF mass spectrum of rupatifen fumarate impurity C

明样品的元素组成为 $C_{29}H_{28}N_2O_5S$,与图示分子一致。在 m/z 539.159 1处的较强离子峰对应于样品的 $[M+Na]^+$ 离子,与元素组成为 $[C_{29}H_{28}N_2O_5SNa]^+$ 的离子误差仅为3.70,表明样品的元素组成为 $C_{29}H_{28}N_2O_5S$,相对分子质量为516。

2.3.2 红外吸收光谱(IR) 采用KBr压片方式对获得的杂质进行检测,红外光谱图显示有明显的羧羟基的伸缩振动 ν_{OH} (3 431 cm^{-1})、羰基的伸缩振动 $\nu_{C=O}$ (1 652 cm^{-1})、芳环的碳碳骨架伸缩振动 $\nu_{C=C}$ (1 640、1 588 cm^{-1})、甲基及亚甲基的碳氢弯曲振动 δ_{CH} (1 450、1 402 cm^{-1})、碳氮伸缩振动 $\nu_{C=N}$ (1 283 cm^{-1})等特征吸收峰(图略),表明样品中含有羧羟基、羰基、芳环、甲基、亚甲基、碳氮键等基团。

2.3.3 紫外-可见光吸收光谱(UV-VIS) 将制备获得的杂质C样品用甲醇溶解,扫描波长设定为200~600 nm。紫外吸收光谱图见图6,样品在甲醇溶液中的紫外吸收图谱显示出样品具有较强紫外活性,出现多个谱带吸收,样品在222 nm出现的紫外吸收为芳环及其共轭体系的E吸收带,在287 nm左右出现的紫外吸收为芳环及其共轭体系的K吸收带,在298 nm左右出现的紫外吸收为羰基的R吸收带,这些特征与富马酸卢帕替芬杂质C分子结构特征相符。

2.3.4 核磁共振氢谱(1H NMR)、碳谱(^{13}C NMR, DEPT135°)以及相关谱(HSQC、HMBC、 1H - 1H CO-SY)利用500M核磁共振仪,以 $(CD_3)_2CO$ 作溶剂进行检测,数据分析如下。

样品的 1H NMR谱(图7、表1)显示,分子中共有多组质子信号,共28个质子, δ 1.25, 3.16的质子信号为样品中残留乙醇信号。

样品的 1H - 1H CO-SY谱(图8、表1)显示,高场区的 δ 2.23, 2.33, 2.75, 2.81的质子和 δ 2.36, 2.40,

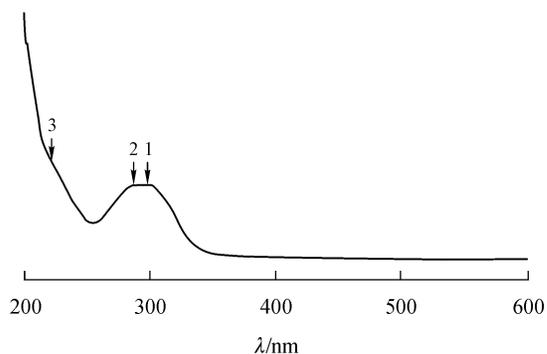


Figure 6 UV-visible absorption spectrum of rupatifen fumarate impurity C dissolved in methanol

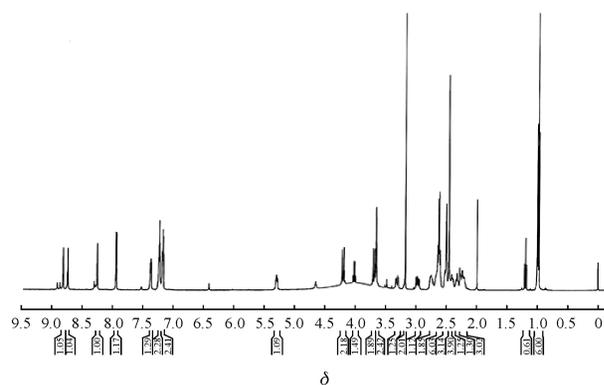


Figure 7 ^1H NMR spectrum of rupatifen fumarate impurity C

2.68 的质子之间有耦合关系, δ 2.96, 3.30 的质子和 δ 5.30 的质子之间有耦合关系, δ 7.16 的质子和 δ 7.94 的质子之间有耦合关系, δ 7.17 的质子和 δ 7.37 的质子之间有耦合关系, 因此可知上述质子分别处于相邻位置。

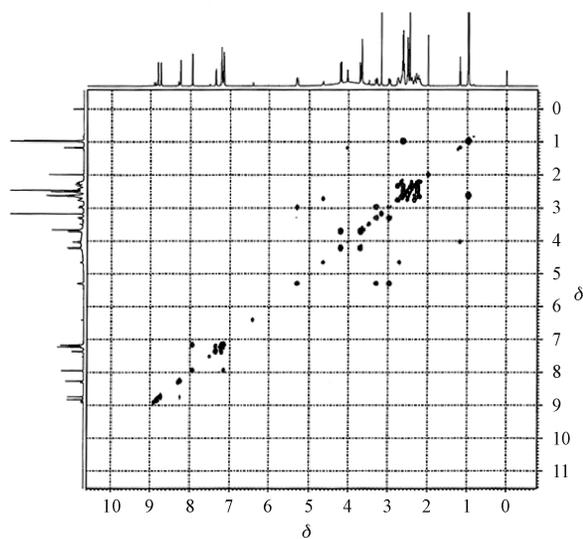


Figure 8 ^1H - ^1H COSY spectrum of rupatifen fumarate impurity C

Table 1 ^1H NMR and ^1H - ^1H COSY data of rupatifen fumarate impurity C

^1H NMR				^1H - ^1H COSY	
δ	Multiplicity	Proton number	Ownership of the hydrogen	δ_{H}	Ownership of the hydrogen
2.23, 2.33, 2.75, 2.81	m	4	H-16, 17	2.36, 2.40, 2.68	H-15, 18
2.36, 2.40, 2.68	m	4	H-15, 18	2.23, 2.33, 2.75, 2.81	H-16, 17
2.50	s	3	H-25	/	/
2.96, 3.30	m	2	H-28	5.30	H-26
3.66	s	2	H-7	/	/
3.70	s	2	H-19	/	/
5.30	t	1	H-26	3.22, 3.48	H-28
7.16	d	1	H-13	7.94	H-12
7.17	m	1	H-2	7.18, 7.37	H-3, 1
7.18	m	1	H-3	7.17, 7.20	H-2, 4
7.20	m	1	H-4	7.18	H-3
7.37	t	1	H-1	7.17	H-2
7.94	d	1	H-12	7.16	H-13
8.26	s	1	H-24	/	/
8.74	s	1	H-22	/	/
8.81	s	1	H-21	/	/

样品的 ^{13}C NMR 谱(图 9)显示, 样品分子有 27 组 C 信号, 分子中含有 29 个 C, 其中 δ 31.42, 54.31 为两个碳的重叠信号, 具体归属见表 2。比较 ^{13}C

NMR 和 DEPT135° 谱(图 10)显示出 1 个伯碳, 5 组仲碳, 10 组叔碳, 其余为季碳。HSQC 谱(图 11)可以确认各组碳与氢的连接关系。

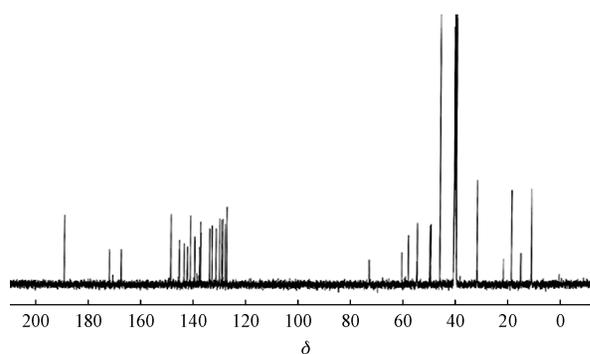


Figure 9 ^{13}C NMR spectrum of rupatifen fumarate impurity C

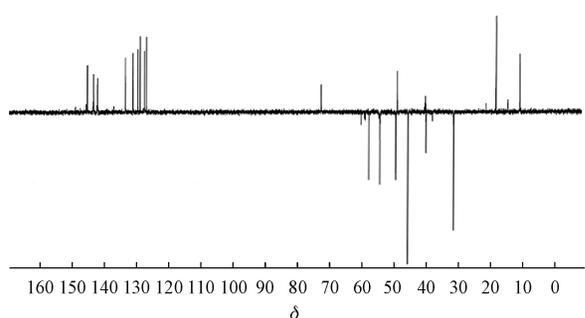


Figure 10 DEPT135 $^\circ$ spectrum of rupatifen fumarate impurity C

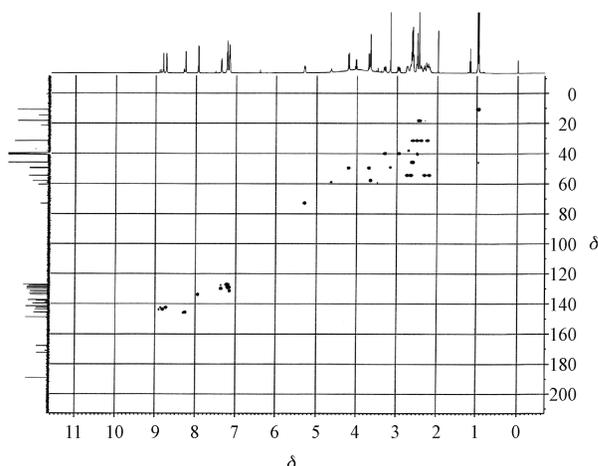


Figure 11 HSQC spectrum of rupatifen fumarate impurity C

样品的HMBC谱(图12)显示C7与 δ 7.37的芳环质子有远程相关,因此确定该组质子为H-1质子。结合HSQC谱,与其相耦合的碳 δ 129.90为C1。 ^1H - ^1H COSY谱中显示, δ 7.17的质子和H-1质子之间有耦合关系,由此确定该组质子含H-2质子,结合HMBC谱及 ^1H - ^1H COSY谱,可知 δ 7.18, 7.20的质子对应H-3和H-4质子。结合HMBC谱和HSQC谱,可知 δ 129.09为C2, δ 127.15为C3, δ 127.75为C4。HMBC谱显示 δ 141.35的季碳与H-

1,3,7的质子有远程相关,因此确定该季碳为C5。季碳 δ 132.84同时与H-7,2,4质子有远程相关,结合化学位移,确定该季碳为C6。综合判断, ^1H NMR谱中的质子峰 δ 7.37(t, 1H)、 δ 7.17(m, 2H)、 δ 7.18(m, 1H)、 δ 7.20(m, 1H)和它们在HSQC谱中相关的叔碳信号 δ 129.90、 δ 129.09、 δ 127.15、 δ 127.75及季碳信号 δ 141.35、 δ 132.84的归属,可推断该药结构中可能存在一个相邻两位被取代的苯环,即结构片段1(表3)。

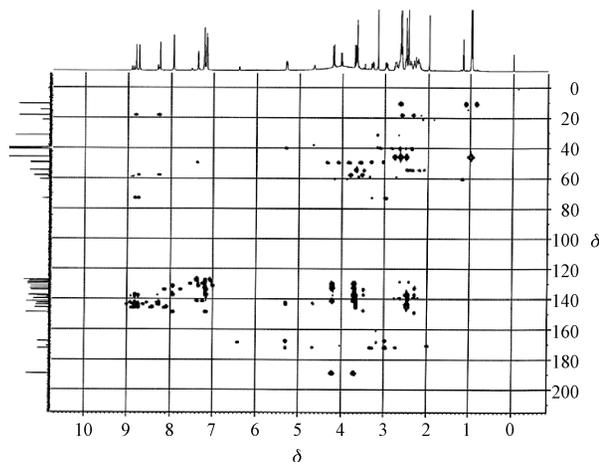


Figure 12 HMBC spectrum of rupatifen fumarate impurity C

^1H - ^1H COSY谱中显示, δ 3.66的仲碳质子无耦合关系, HMBC谱显示该组质子与羰基碳有远程相关,由此确定该组质子对应H-7质子。结合HSQC谱,可知C7对应 δ 49.51。HMBC谱显示 δ 189.14的羰基季碳与H-7质子有远程相关,因此确定该季碳为C8。

HMBC谱显示 δ 137.22的季碳与H-7质子有远程相关,因此确定该季碳为C9。 ^1H - ^1H COSY谱中显示, δ 7.16的质子与 δ 7.94的质子之间有耦合关系。HMBC谱显示C9与上述质子有远程相关,结合化学环境确定二者分别对应为H-13和H-12质子,结合HSQC谱,可知C12, C13分别对应 δ 133.78和 δ 131.35。HMBC谱显示 δ 148.57的季碳与H-12,13质子有远程相关,因此确定该季碳为C10。季碳 δ 128.60与H-13,15,18质子有远程相关,结合化学位移,确定为C11。从 ^1H NMR谱中的质子峰 δ 7.94(d, 1H)、 δ 7.16(d, 1H)和它们在HSQC谱中相关的叔碳信号 δ 131.35、 δ 133.78及季碳信号 δ 137.22、 δ 148.57的归属,可推断该药结构中可能存在一个相邻两位被取代的噻吩环,即结

Table 2 ^{13}C NMR, DEPT135°, HSQC and HMBC data of impurity C

δ	DEPT 135°	Number of carbon	Affiliation (Serial number of car- bon)	HSQC		HMBC	
				δ_{H}	Ownership of the hydrogen	δ_{H}	Ownership of the hydrogen
18.20	CH ₃	1	C25	2.50	H-25	8.26,8.74	H-24,22
31.42	CH ₂	2	C15,18	2.36,2.40 2.68	H-15,18	2.36,2.40,2.68 2.23,2.33,2.75,2.81	H-15,18 H-16,17
40.00	CH ₂	1	C28	2.96,3.30	H-28	5.30	H-26
49.51	CH ₂	1	C7	3.66	H-7	7.37	H-1
54.31	CH ₂	2	C16,17	2.23,2.33,2.75,2.81	H-16,17	2.36,2.40,2.68 2.23,2.33,2.75,2.81 3.70	H-15,18 H-16,17 H-19
57.75	CH ₂	1	C19	3.70	H-19	8.26,8.81	H-24,21
72.88	CH	1	C26	5.30	H-26	2.96,3.30 8.74,8.81	H-28 H-22,21
127.15	CH	1	C3	7.18	H-3	7.37	H-1
127.75	CH	1	C4	7.20	H-4	7.17	H-2
128.60	C	1	C11	/	/	7.16 2.40,2.68	H-13 H-15,18
129.09	CH	1	C2	7.17	H-2	7.20	H-4
129.90	CH	1	C1	7.37	H-1	7.18,3.66	H-3,7
131.35	CH	1	C13	7.13	H-13	7.94	H-12
132.84	C	1	C6	/	/	3.66,7.17,7.20	H-7,2,4
133.78	CH	1	C12	7.74	H-12	7.16	H-13
137.22	C	1	C9	/	/	3.66 7.94,7.16	H-7 H-12,13
137.31	C	1	C20	/	/	3.70,8.81	H-19,21
137.72	C	1	C23	/	/	2.50,8.74, 8.81	H-25,22,21
139.55	C	1	C14	/	/	2.36,2.40,2.68 2.23,2.33,2.75,2.81	H-15,18 H-16,17
141.35	C	1	C5	/	/	7.37,7.18,3.66	H-1,3,7
142.43	CH	1	C21	8.74	H-21	8.26 2.50,5.30	H-24 H-25,26
143.64	CH	1	C22	8.81	H-22	3.70,5.30 2.50,8.26	H-19,26 H-25,24
145.50	CH	1	C24	8.26	H-24	2.50,3.70 8.81,8.74	H-25,19 H-21,22
148.57	C	1	C10	/	/	7.94,7.16	H-12,13
167.61	C	1	C29	/	/	5.30	H-26
172.30	C	1	C27	/	/	2.96,3.30	H-28
189.14	C	1	C8	/	/	3.66	H-7

构片段 2(表 3)。

综合判断:由 ^{13}C NMR 谱中的碳信号 δ 141.35、 δ 132.84、 δ 49.51、 δ 189.14、 δ 137.22、 δ 148.57、 δ 128.60 的归属,可推断该药结构中存在一 环庚二烯酮。因环庚二烯酮与上述噻吩环共用两个碳 δ 137.22、 δ 148.57,说明两环并联;环庚二

烯酮与上述苯环共用两个碳 δ 141.35、 δ 132.84,说明两环也并联;可推断该药结构中 存在结构片段 3(表 3)。

HMBC 谱显示季碳 δ 139.55 同时与 H-15,18, H-16,17 质子有远程相关,结合化学位移,确定该季碳为 C14。 ^1H - ^1H COSY 谱中显示, δ 2.23,2.33,

2.75, 2.81的仲碳质子和 δ 2.36, 2.40, 2.68的仲碳质子之间有耦合关系, 两组质子各含4个质子, 结合化学环境确定二者分别对应为H-16, 17和H-15, 18质子, 结合HSQC谱, 可知C15, 18, C16, 17分别对应 δ 31.42和 δ 54.31。综合分析: ^1H NMR谱中的质子峰2.23~2.81(m, 4H), 2.36~2.68(m, 4H)和它们在HSQC谱中相关的仲碳信号 δ 31.42、 δ 54.31的归属。可推断该药结构中存在一哌啶环, 即结构片段4(表3)。

^1H - ^1H COSY谱中显示, δ 3.70的仲碳质子无耦合关系, HMBC谱显示该组质子与芳环碳有远程相关, 由此确定该组质子对应H-19质子, 可证明一亚甲基的存在。结合HSQC谱, 可知C19对应 δ 57.75。HMBC谱显示C19与 δ 8.26和 δ 8.81的质子有远程相关, 结合化学环境, 确定两组质子分别对应H-24和H-21质子。结合HSQC谱和HMBC谱, 可知C21, C24分别对应 δ 142.43和 δ 145.50。HMBC谱显示C24与 δ 8.74的质子有远程相关, 结合化学环境, 确定该组质子含H-22质子。结合HSQC谱和HMBC谱, 可知C22对应 δ 143.64。

HMBC谱显示C22, C24都与 δ 2.50的甲基质子有远程相关, 结合化学环境, 确定该组质子对应H-25质子。结合HSQC谱和HMBC谱, 可知C25对应 δ 18.20。HMBC谱显示 δ 137.31的季碳与H-19, 21质子有远程相关, 因此确定该季碳为C20。HMBC谱显示 δ 137.72的季碳与H-21, 22, 25质子有远程相关, 因此确定该季碳为C23。综合分析, 该药结构中存在一间位被取代的吡啶环, 并且亚甲基两端分别与哌啶与吡啶基团相连, 可推断该药结构中存在结构片段5(表3)。

^1H - ^1H COSY谱中显示, δ 2.96, 3.30的仲碳质子和 δ 5.30的叔碳质子之间有耦合关系。HMBC谱显示C21和C22与 δ 5.30的叔碳质子有远程相关, 因此确定 δ 5.30的叔碳质子对应H-26质子, 则 δ 2.96, 3.30的仲碳质子对应H-28质子。结合HSQC谱, 可知C26, C28分别对应 δ 72.88和 δ 40.00。HMBC谱显示 δ 167.61的羰基季碳与H-26质子有远程相关, 因此确定该季碳为C29。季碳 δ 172.30与H-28质子有远程相关, 结合化学位移, 确定为C27。综合分析, 可推断该结构中存在结构片段6(表3)。

因在HMBC谱中结构片段6的质子峰 δ 2.36

~2.68(m, 4H)与结构片段3的季碳C11信号 δ 128.60远程相关, 说明两片段相连。从而可推断该杂质C结构式, 分子结构式见图1-B。

Table 3 Fragments of rupatifen fumarate impurity C

Fragment	Structure
1	
2	
3	
4	
5	
6	

本研究利用化学合成制备富马酸卢帕替芬杂质C, 制备工艺简单、条件温和、易于获得, 纯度为99.0%, 收率为25%~30%; 样品综合质谱(MS)、红外光谱图(IR), 紫外-可见光谱图(UV-VIS), 核磁共振氢谱(^1H NMR)、碳谱(^{13}C NMR, DEPT135 $^\circ$)以及HSQC, HMBC, ^1H - ^1H COSY等相关谱分析, 确证富马酸卢帕替芬杂质C结构(图1-B), 分子式为 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 。

3 讨论

富马酸卢帕替芬杂质C为全新化合物, 采用化学合成法制备工艺替代高温和酸降解破坏、纯化分离的繁琐工艺, 解决了高纯度杂质C对照品难获取及样品量不足的问题, 其结构确证研究明确为已知特定杂质, 依据ICH Q3A指导原则^[5], 为做好杂质评估, 并制定特定杂质限度, 以完善杂质谱的

研究,提升富马酸卢帕替芬的质量控制水平。

在富马酸卢帕替芬杂质 C 制备工艺方面,参考了富马酸卢帕他定杂质卢帕他定 2-(1,4-二丁酸)季铵盐的产生原理与定向制备方法^[6],该杂质为卢帕他定与富马酸反应形成的卢帕他定 2-(1,4-二丁酸)季铵盐^[7];同理,结合化合物结构分析,富马酸卢帕替芬亦具有卢帕他定相同的 3-甲基吡啶基团,可采用卢帕替芬与溴代丁二酸亲核取代反应,定向制备富马酸卢帕替芬杂质 C;并在参照该方法的基础上,改进工艺,提高反应温度、引入有机碱 TEA 催化剂,使反应时间由 5 d 缩短至 6 h,合成效率及收率均有很大的提高。

在富马酸卢帕替芬杂质 C 结构确证方面,其结构确证根据化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则,并借鉴了苯并环庚并噻吩衍生物与富马酸卢帕他定的结构确证研究^[8],分析对比了杂质 C 与卢帕替芬结构差异,核磁共振光谱验证了母核结构一致,为吡啶环中结合了 1,4-二丁基团形成共价键;同样地,核磁共振光谱验证了杂质 C 与富马酸卢帕他定其结构的差异点,明确了基团富马酸与 1,4-二丁酸在分子结构中分别是以离子键和共价键结合方式;另外,通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT135°, HSQC, HMBC, ¹H-¹H COSY 系统的综合分析,可以进一步明确富马酸卢帕替芬杂质 C 主结构哌啶环上 H-15, H-16, H-17, H-18 的碳氢归属难题,而富马酸卢帕他定的结构确证本研究中仅提供氢谱、碳谱,没有明确哌啶结构归属,本研究能为相关类似结构的的确证提供借鉴。

在富马酸卢帕替芬研究过程中发现,在高温和酸性条件下,极易降解产生富马酸卢帕替芬杂质 C,如富马酸卢帕替芬在 60 °C,酸性(pH 1.2)溶

液条件下放置 2 h,就降解产生富马酸卢帕替芬杂质 C 约 0.5%,而碱性条件下比较稳定;进一步研究其理化性质,发现使用偏酸性的辅料制备制剂产品^[9],该杂质会在长期稳定性考察中逐渐增加,而选择偏碱性的辅料则能避免该杂质的增加。

参 考 文 献

- [1] Fujian Mindong Rejuvenation Pharmaceutical Co., Ltd. Anti-allergy benzocycloheptathiophene derivatives: CN, 201280031248.3[P]. 2016-06-01.
- [2] Fujian Mindong Rejuvenation Pharmaceutical Co., Ltd. Rupatidine fumarate impurity C, preparation method and detection method thereof: CN, 201811043105.X[P]. 2019-01-11.
- [3] Wang C, Zhou MQ, Huang WC. Separation and structural confirmation of 5-methoxybenzo[d]oxazole-2(3H)-thione from key intermediate of omeprazole [J]. *Chin J Synth Chem* (合成化学), 2018, 26(4):284-287.
- [4] CFDA. The technical guidelines for the preparation and structural confirmation of chemical drug APIs [EB/OL]. (2007-08-23) [2019-10-20]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=2067>.
- [5] ICH. Impurities in new drug substances (Q3A) [EB/OL]. (2006-10-25) [2019-10-21]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [6] Uriach Y Compania. Rupatidine salt as an antihistaminic agent: CN, 201180030958. X[P]. 2013-03-06 [2019-10-20].
- [7] Li LL. Study on the synthesis and impurity of rupatidine fumarate (富马酸卢帕他定的合成及杂质研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015.
- [8] Zhao X. The synthesis, structure confirmation and qualitative analysis of rupatidine fumarate (富马酸卢帕他定的化学合成、结构确证和质量分析) [D]. Jinan: Shandong University, 2008.
- [9] Hu CQ, Zhang X. Current situation and the trend in impurity profiling of chemical drugs [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2019, 54(12):2214-2231.