

# 盐酸萼丹西酮的杂质及降解产物的合成和分析方法研究\*

屠树滋 倪坤仪<sup>1</sup> 陈国华 吴振洁<sup>2</sup>

(中国药科大学计划生育药物研究中心; <sup>1</sup>分析化学教研室, 南京 210009;

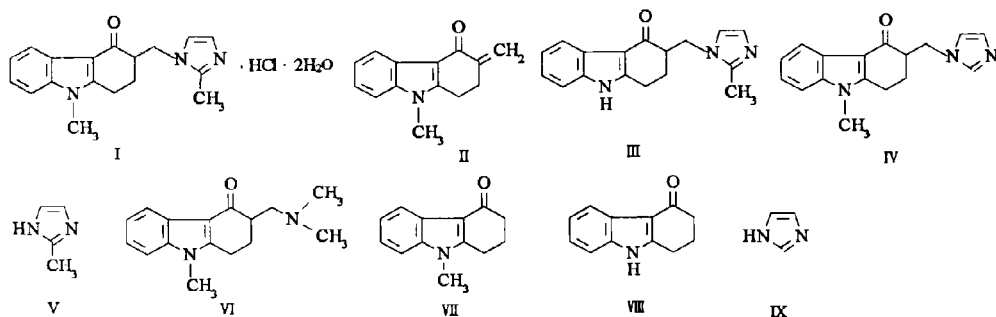
<sup>2</sup>厦门市药品检验所, 厦门 361012)

**摘要** 根据几种不同的合成路线分析了产品中可能存在的五种杂质及降解产物II、III、IV、V和VI,并合成了II、III和IV。用氰基柱反相高效液相色谱法进行了测定,获得了良好的分离效果,从而建立了控制盐酸萼丹西酮质量的方法。

**关键词** 盐酸萼丹西酮; 杂质; 降解产物; 合成; 分析

盐酸萼丹西酮(I)是一种高选择性5-羟色胺受体拮抗剂,用于治疗癌症患者因化疗、放疗引起的恶心呕吐,止吐效果明显,是目前临床上应用最佳的药物之一。90年代初期该药在英国上市<sup>[1]</sup>,目前我国已生产。我们根据几种不同的合成路线<sup>[2]</sup>分析了成品中可

能存在的五种杂质及降解产物II、III、IV、V和VI,并合成了其中的II、III和IV。用氰基柱反相高效液相色谱法进行测定,获得了良好的分离效果。此测定法适用于控制成品盐酸萼丹西酮的质量。



## 1 杂质及降解产物的产生和合成

### 1.1 从合成路线分析可能产生的杂质和降解产物

1.1.1 1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-亚甲基-4H-吡唑-4-酮(II) 以1,3-环己二酮为起始原料,采用不同的合成路线,均需合成重要中间体(VI),即Mannich产物。至VI进一步与2-甲基咪唑(V)反应生成萼丹西酮时,VI分子内就有可能进行消去而产生II。此外,盐酸萼丹西酮在放置过程中及成盐酸盐过程中

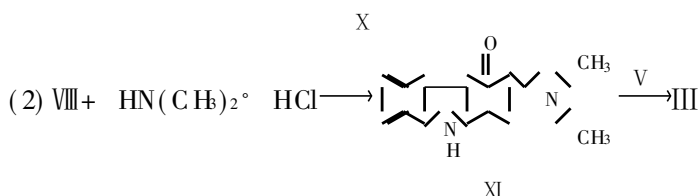
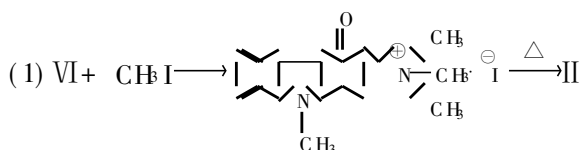
均有可能消去2-甲基咪唑而产生降解产物II。

1.1.2 1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮(III) 从原料1,3-环己二酮开始,无论是先环合还是后环合及甲基化,都应得到中间体VII。但因试剂不纯或甲基化不完全,均会产生化合物VIII。VIII与VII同样可以进行后面的Mannich反应及引入2-甲基咪唑的反应,使成品中夹入杂质III。

1.1.3 1,2,3,9-四氢-9-甲基-[(咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮(IV) 2-甲基咪唑(V)为另一原料,

其中含有极少量咪唑 (IX)。它们均可与 Mannich 产物 (VI) 进行缩合反应, 而使成品中含有杂质 IV。

1.1.4 2-甲基咪唑 (V) 2-甲基咪唑 (V) 与 Mannich 产物 (VI) 反应生成蒺丹西酮时, 由于反应不完全, V 可作为杂质夹杂在成品中。此外, 盐酸蒺丹西酮降解时除产生 II 外还同时产生 V。



V 为合成盐酸蒺丹西酮的原料之一, VI 为合成盐酸蒺丹西酮的中间体, 所以均不需另外合成。

## 1.2.2 实验操作

1.2.2.1 1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-亚甲基-4H-吡唑-4-酮 (II) 的合成 Mannich 碱 (VI) 3.80 g (14.8 mmol) 与  $\text{CH}_3\text{I}$  100 ml, 加热回流 57 h, 反应毕真空浓缩, 得季铵盐固体 (X) 5 g, 收率 84%, mp 188~190°C (Lit. 192~195°C)<sup>[13]</sup>

取上述季铵盐 5 g 溶于 20 ml 水中, 加入 2 mol/L  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 6 ml, 至 35°C 加热 1 h, 反应毕冷却, 析出结晶, 过滤、水洗、干燥。用乙醇重结晶得降解产物 II 1.5 g, 收率 56%。mp 126~128°C (Lit. 127~129°C)<sup>[13]</sup> IR (KBr)  $\nu$  2940, 1640, 1590, 1500, 1470, 1300, 1070, 760  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.85 (4H, s, - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 3.55 (3H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 5.30, 6.10 (2H, dd, = $\text{CH}_2$ ), 7.20~8.30 (4H, m, Ar-H); MS (EI)  $m/z$  211 ( $\text{M}^+$ ), 183, 182, 171, 143

1.2.2.2 1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮 (III) 的合成 中间体 VIII 14.5 g (78.3 mmol), 无水乙醇 300 ml, 多聚甲醛 11.8 g, 无水乙醇 300 ml, 盐酸二甲胺 32.0 g, 盐酸 6.5 ml, 回流 30 h, 冷却, 浓缩。残渣用 20% 醋酸溶解, 乙酸乙酯提取, 酸层用浓氨水中和至碱性, 乙酸乙酯提取、水洗、干燥。浓缩得灰色固体。丙酮-石油醚重结晶得 XI 11.2 g, 收率 59%, mp 192~194°C

1.1.5 3-二甲氨基甲基-1,2,3,9-四氢-9-甲基-4H-吡唑-4-酮 (VI) 2-甲基咪唑 V 与 Mannich 产物 VI 缩合成蒺丹西酮时, 由于反应不完全, VI 也可作为杂质存在于成品中。

## 1.2 杂质和降解产物的合成

### 1.2.1 反应式

(Lit. 192~194°C)<sup>[14]</sup>

取上述结晶 XI 6.6 g, 2-甲基咪唑 17 g 和二甲基甲酰胺 75 ml, 加热至 100°C 18 h, 反应毕, 冷却析出固体, 用丙酮重结晶, 得化合物 III 2 g, 收率 26%, mp 233~235°C (Lit. 235~238°C)<sup>[13]</sup> MS (EI)  $m/z$ : 279 ( $\text{M}^+$ ), 198, 184, 96

1.2.2.3 1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-[(咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮 (IV) 的合成 Mannich 碱 (VI) 4 g (15.6 mmol), 咪唑 4.5 g (66.1 mmol) 和二甲基甲酰胺 100 ml, 至 105°C 加热 6 h, 反应毕加水 200 ml, 用乙酸乙酯提取, 水洗、干燥、浓缩。用乙醇重结晶得化合物 IV 3 g, 收率 68%。mp 218~220°C (Lit. 220~222°C)<sup>[13]</sup> MS (EI)  $m/z$  279 ( $\text{M}^+$ ), 212, 198, 143

## 2 杂质与降解产物的测定

### 2.1 仪器与试剂

Water's 高效液相色谱仪, 510 高压泵, U6K 进样阀, 490 紫外可见波长检测器, 740 数据处理机。乙腈为色谱纯或光谱纯, 二次重蒸馏水, 其他试剂为分析纯。盐酸蒺丹西酮 (纯品)、杂质及降解产物均为自制品。

### 2.2 色谱条件

Spherisorb CN 柱, 4.6 mm $\times$  200 mm, 5  $\mu\text{m}$  流动相 0.01 mol/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水液-乙腈-甲醇 (40:25:35), 流速 0.8 ml/min, 检测

波长 214 nm,进样量 10 $\mu$ l,柱效以盐酸萸丹西酮计算,理论塔板数为 7000

2.3 样品溶液的配制

取样品 10 mg,精密称定,置 100 ml量瓶中,加流动相溶解,并稀释至刻度,摇匀。

2.4 杂质、降解产物与样品混合液的配制

分别取样品液和杂质贮备液(10 $\mu$ g/ml,流动相配制)各 10 $\mu$ l至 10 ml量瓶中,加流动相至刻度,摇匀。

2.5 杂质、降解产物与盐酸萸丹西酮色谱

各杂质、降解产物与盐酸萸丹西酮的色谱图见图 1 其保留时间的检测限见表 1

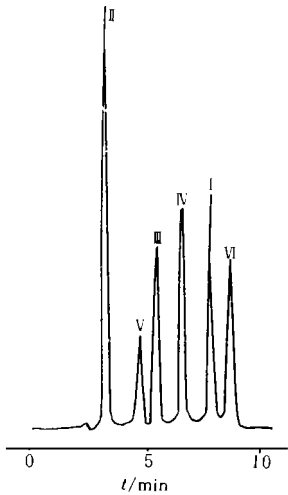


Fig 1. Chromatogram of impurities, decomposition product and ondansetron hydrochloride

Tab 1. Retention time( $t_R$ ) and detectability(D)

	II	V	III	IV	I	VI
$t_R$ (min)	3.25	4.79	5.25	6.80	7.89	8.40
D(mg)	0.1	0.5	0.2	0.2	0.2	0.2

从图 1可知,各杂质、降解产物及盐酸萸丹西酮之间均能得到完全分离。所以此法用于检查盐酸萸丹西酮中的杂质II、III、IV、V效果相当好,杂质检测限度可达 0.05%。但对于检查杂质VI,效果不理想。因VI在样品峰之后出峰,对VI的限度检测可用薄层色谱法,检测灵敏度达 0.1%。

我们对初期合成的盐酸萸丹西酮样品进行测定,检测到了降解产物II(1%以下)以及极少量的III、IV(0.1%以下)。经后期工艺改进,产品中只检测到极少量的II,限量符合产品质量标准。

参考文献

1 Milne RJ, Heel RC. Ondansetron. Therapeutic use as an antiemetic. *Drugs*, 1991, 41: 574  
2 陈国华. 萸丹西酮合成路线图解. 中国医药工业杂志, 1993, 24(11): 523  
3 US Patent, 4, 845, 115(1989)  
4 屠树滋,施欣忠,卓亚红等. 3取代-1,2,3,9-四氢-4H-吡啶-4-衍生物的合成. 中国药物化学杂志, 1992, 2(4): 10

Studies on the Synthesis and Analysis of Impurities and Decomposition Product of Ondansetron Hydrochloride

Tu Shuzi, Ni Kunyi<sup>1</sup>, Chen Guohua, Wu Zhenjie<sup>2</sup>

Research Center for Drugs of Family Planning; Division of Analytical Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; Xiamen Institute of Drug Control, Xiamen 361012

**Abstract** On the basis of the different synthetic routes four impurities and decomposition products II, III, IV, V and VI were presented in ondansetron hydrochloride. II, III and IV were synthesized. They were determined by RP-HPLC with cyanide column. The good separated results were obtained and a method of controlling quality of ondansetron hydrochloride was developed.

**Key words** Ondansetron hydrochloride; Impurities; Decomposition product; Synthesis; Analysis