泊沙康唑潜在有关物质的合成

蔡建光，林塘焕，张　衡，陈延安，陈立茹
（浙江海正药业股份有限公司，浙江台州 318000）

摘要：为更好地控制泊沙康唑原料药的质量，设计合成了 2 个潜在的工艺杂质，分别是 4-[4-[4-[4-[[(3*R*,5*R*)-5-[2- 氟 -4-(1,2,4- 三唑基）苯基]-5-(1,2,4- 三唑 -1- 基甲基）氧杂戊环 -3- 基］甲氧基］苯基］哌嗪 -1- 基］苯基］-2-[(2*S*,3*S*)-2- 羟基戊 -3- 基］-1,2,4- 三唑 -3- 酮（有关物质 A）和 4-[4-[4-[4-[[(3*R*,5*R*)-5-(2,4- 二氟苯基）-5-(1,3,4- 三唑 -1- 基甲基）氧杂戊环 -3- 基］甲氧基］苯基］哌嗪 -1- 基］苯基］-2-[(2*S*,3*S*)-2- 羟基戊 -3- 基］-1,2,4- 三唑 -3- 酮（有关物质 B）。文章首次报道了泊沙康唑潜在有关物质 A 和 B 的合成路线，且纯度均≥ 95.0%。其化学结构经 NMR、HRMS 确证与目标化合物的结构一致，可作为泊沙康唑质量研究的对照物。

关键词：泊沙康唑；质量控制；有关物质；合成
中图分类号：R914.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0486-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.009

Synthesis of the Related Substances of Posaconazole

CAI Jianguang, LIN Tanghuan, ZHANG Heng, CHEN Yan'an, CHEN Liru
(*Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318000*)

ABSTRACT: In order to perform the quality control of posaconazole, the two process impurities were synthesized, namely 4-[4-[4-[4-[[(3*R*,5*R*)-5-[2-fluoro-4-(1*H*-1,2,4-triazol)phenyl]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethy1)-3-furanyl]-methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2-[(2*S*,2*S*)-2-hydroxy-3-pentyl]-1,2,4-triazol-3-one(the related substance A)- and 4-[4-[4-[4-[[(3*R*,5*R*)-5-(2,4-difluorophenyl)-5-(1*H*-1,3,4-triazol-1-ylmethy1)-3-furanyl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2-[(2*S*,2*S*)-2-hydroxy-3-pentyl]-1,2,4-triazol-3-one(the related substance B). The synthesis routes of the related substance A and the related substance B were first reported. The structures of the products were confirmed by ^{1}H NMR and HRMS, which could be used as the references for quality control of posaconazole.

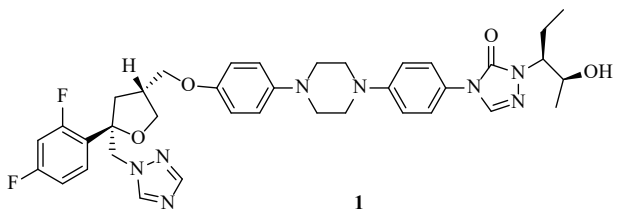
Key Words: posaconazole; quality control; related substance; synthesis

泊沙康唑（posaconazole，**1**，结构式见图 1），化学名为 4-[4-[4-[4-[[(3*R*,5*R*)-5-(2,4- 二氟苯基）-5-(1,2,4- 三唑 -1- 基甲基）氧杂戊环 -3- 基］甲氧基］-苯基］哌嗪 -1- 基］苯基］-2-[(2*S*,3*S*)-2- 羟基戊 -3- 基］-1,2,4- 三唑 -3- 酮，是一种广谱三唑类抗真菌药，由德国先灵葆雅公司研制，于 2005 年 10 月 20 日在德国被批准上市[1]，随后陆续在美国和欧洲获批。其商品名为 Noxafil，目前上市的剂型有注射剂、肠溶片、混悬剂等[2]，临床主要用于治疗侵袭性真菌感染[3]。

随着药物在临床上的广泛使用，若有未能有效控制的潜在杂质，可能会有发生临床不良反应的风险。因此，对有关物质进行规范的合成研究和药理分析有利于控制原料药及其制剂的质量和安全性[4—6]。人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）发布了药物指导原则，其中 ICH Q3A、ICH M7(R1) 对于原料药中潜在的杂质控制策略有着详细的规定[7—8]。

截至目前，**1** 原料药及制剂尚未被美国药典

收稿日期：2021-12-16
作者简介：蔡建光(1988—)，男，硕士，从事药物合成研究。
E-mail：jgcai@hisunpharm.com



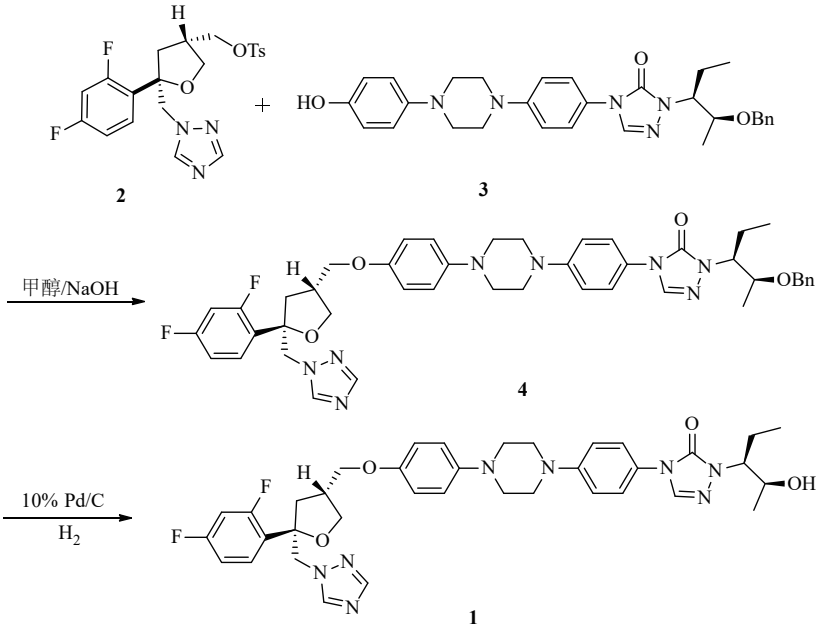
1

图 1　1 的化学结构式

Fig.1　Chemical Structure of **1**

（USP 42）、欧洲药典（EP 10.0）及《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）收录。2021 年，孙井龙等报道了 **1** 手性异构体有关物质的分析检测方法[9]，但未讨论工艺带入的潜在有关物质情况。**1** 的合成路线很多[10—13]，其中可行性方案之一，是用（3*S*,5*R*）- 甲苯 -4- 磺酸 5-（2,4- 二氟苯基）-5-（1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基）甲基四氢呋喃 -3- 基甲基酯（**2**）和 2-[（1*S*,2*S*）-1- 乙基 -2- 苄氧基丙基]-2,4- 二氢 -4-[4-[4-（4- 羟基苯基）-1- 哌嗪基] 苯基]-3*H*-1,2,4- 三唑 -3- 酮（**3**）反应，再经 10% 钯炭催化氢化脱除苄基得到 **1**，详见图 2。

通过对该条合成工艺路线的深入研究，发现 2 个潜在工艺杂质：4-[4-[4-[4-[[（3*R*,5*R*）-5-[2- 氟 -4-（1,2,4- 三唑基）苯基]-5-（1,2,4- 三唑 -1- 基甲基）- 氧杂戊环 -3- 基] 甲氧基] 苯基] 哌嗪 -1- 基] 苯基]-2-[（2*S*,3*S*）-2- 羟基戊 -3- 基]-1,2,4- 三唑 -3- 酮（有关物质 A）和 4-[4-[4-[4-[[（3*R*,5*R*）-5-（2,4- 二氟苯基）-5-（1,3,4- 三唑 -1- 基甲基）氧杂戊环 -3- 基] 甲氧基] 苯基] 哌嗪 -1- 基] 苯基]-2-[（2*S*,3*S*）-2- 羟基戊 -3- 基]-1,2,4- 三唑 -3- 酮（有关物质 B）。有关物质 A 为苯环上的 4 位 F 原子被三唑取代，其氢谱特征为三唑连接的苯环质子信号为 7.44（t, *J*= 8.4 Hz, 1H）、7.64（d, *J*=8.4 Hz, 1H）、7.82（d, *J*= 12.1 Hz, 1H），其中一个二重峰的氢 *J*=12.1 Hz，是与氟相邻的氢。有关物质 B 的氢谱特征为三唑上的氢化学位移相同（δ=8.23, 2H）且为单峰，而 **1** 三唑环上的 2 个氢的化学位移是不重叠的。这两个有关物质来源为 **2** 中潜在工艺杂质（3*S*,5*R*）- 甲苯 -4- 磺酸 5-[2- 氟 -4-（1,2,4- 三唑基）苯基]-5-（1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基）甲基四氢呋喃 -3- 基甲基酯（**5**）和（3*S*,5*R*）- 甲苯 -4- 磺酸 5-（2,4- 二氟苯基）-5-（1*H*-1,3,4- 三唑 -1- 基）甲基四氢呋喃 -3- 基甲基酯（**6**）。**5**、**6** 与 **2** 的结构十分相近，若不能有效去除



2　**3**　**4**　**1**

图 2　1 的合成路线

Fig.2　Synthetic Route of **1**

2 中的杂质 **5** 和 **6**，后者将同样参与后续的反应而生成成品中的有关物质 A 和 B，从而对 **1** 的质量造成影响。其生成路径如图 3 所示。

通过制备型色谱从 **1** 中分离得到有关物质 A 和 B 的难度较大，主要原因为 A 和 B 在 **1** 中的残留量 <0.15%。本研究参照 **1** 的常用合成路线[12]，从 **5** 或 **6** 出发得到有关物质 A 或 B。其中，**5** 和 **6** 可经由（3*S*,5*R*）-5-（2,4- 二氟苯基）-5- 碘甲基 -3- 异丁酰氧甲基四氢呋喃（**7**）与三唑钠反应和水解反应制得。前期研究发现三唑钠反应过程采用高温将会生成大量（3*R*,5*R*）-5-（2,4- 二氟苯基）-5-（1*H*-1,3,4- 三唑 -1- 基）甲基 -3- 羟甲基四氢呋喃（**9**），而水解反应采用高浓度的碱将会导致苯环上的氟原子被三唑钠取代而生成（3*R*,5*R*）-5-[2- 氟 -4-（1*H*-1,2,4- 三唑）-苯基]-5-（1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基）甲基 -3- 羟甲基四氢呋喃（**10**）。故合成有关物质的设计思路如下：将三唑反应条件设置为高温，水解反应采用高浓度碱诱导副产物 **9** 和 **10** 的生成，随后进行对甲苯磺酰氯（TsCl）保护生成 **2**、**5** 和 **6** 的混合物。所得混合物经过硅胶柱色谱分离即可制得高纯度的 **5** 和 **6**，详见图 4。整个合成步骤操作简便、可重复性强，易于制备高纯度的有关物质 A 和 B，可为质量研究提供有关物质对照品，对提高 **1** 的质量和改进工艺有指导意义。

实验部分

（3*R*,5*R*）-5-（2,4- 二氟苯基）-5-（1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基）甲基 -3- 羟甲基四氢呋喃（8）、（3*R*,5*R*）-5-（2,4- 二氟苯基）-5-（1*H*-1,3,4- 三唑 -1- 基）甲基 -3- 羟甲基四氢呋喃（9）和（3*R*,5*R*）-5-[2- 氟 -4-（1*H*-1,2,4- 三唑）苯基]-5-（1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基）甲基 -3- 羟甲基四氢呋喃（10）的混合物

250 ml 单口瓶中加入 DMSO（120 ml）、**7**（自制[14]，20.0 g，47 mmol）和 1,2,4- 三唑钠［萨恩化学技术（上海）有限公司，21.7 g，235 mmol］，升

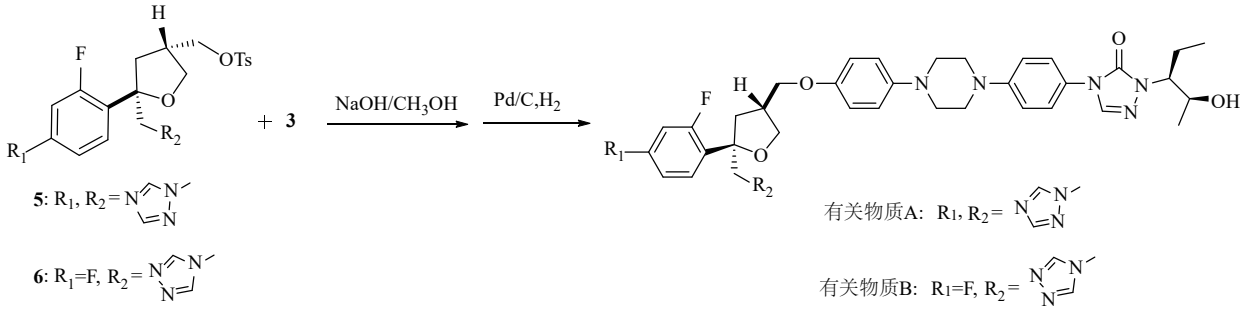


图 3　有关物质 A 和 B 的生成路径

Fig.3　The Generate Paths of Related Substances A and B

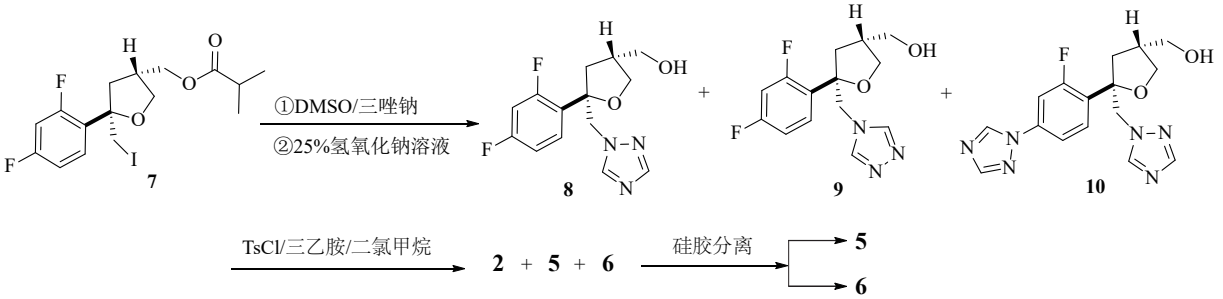


图 4　化合物 5 和 6 的合成路线

Fig.4　The Synthetic Routes of Compounds **5** and **6**

温至 140 ～ 150 ℃反应 24 h。冷却至室温，加入 25％氢氧化钠溶液（20 ml，140 mmol），搅拌 3 h 后反应结束。加入饮用水（100 ml），用二氯甲烷（100 ml×2）萃取，合并有机相，加入 2 mol/L 盐酸（100 ml），搅拌后分液。水相用二氯甲烷（100 ml）洗涤，加入 30％氢氧化钠溶液（约 25 ml）调至 pH ≥ 9，用二氯甲烷（100 ml）萃取，有机相用无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，得油状 **8**、**9** 和 **10** 混合物（12.4 g，89.2％），不经纯化直接用于下步酯化反应。

（3*S*,5*R*）- 甲苯 -4- 磺酸 5-［2- 氟 -4-（1,2,4- 三唑基）苯基］-5-（1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基）甲基四氢呋喃 -3- 基甲基酯（5）和（3*S*,5*R*）- 甲苯 -4- 磺酸 5-（2,4- 二氟苯基）-5-（1*H*-1,3,4- 三唑 -1- 基）甲基四氢呋喃 -3- 基甲基酯（6）

250 ml 单口瓶中加入二氯甲烷（100 ml）、如上混合物（12.4 g，42 mmol）、三乙胺（7.6 g，75 mmol）和 4- 二甲胺基吡啶（DMAP，0.5 g，4 mmol），氮气保护下冷却至 0 ～ 10 ℃，加入对甲苯磺酰氯（11.1 g，58 mmol），加毕保温反应 5 h。向反应混合物中加入水（100 ml），分液，有机相依次用 10％碳酸钠溶液（100 ml）和水（100 ml）洗涤，减压浓缩，所得黄色固体过硅胶柱（48 ～ 75 μm）色谱分离（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 =5 ∶ 1），得无色油状物 **5**（2.1 g，11.1％）和无色油状物 **6**（2.7 g，12.9％）。

5 理化常数如下。ESI-HRMS（*m*/*z*）：499.156 6［M+H］$^+$；^{1}H NMR（DMSO-d_6）δ：2.01 ～ 2.07（m, 1H），2.33 ～ 2.38（m, 1H），2.43 ～ 2.48（m, 4H），3.56 ～ 3.62（m, 1H），3.87 ～ 4.0（m, 3H），4.57（s, 2H），7.35（t, *J*=8.5 Hz, 1H），7.49（d, *J*=8.0 Hz, 2H），7.61 ～ 7.64（m, 1H），7.76 ～ 7.84（m, 4H），8.27（s, 1H），8.31（s, 1H），9.35（s, 1H）。

6 理化常数如下。ESI-HRMS（*m*/*z*）：450.129 0［M+H］$^+$；^{1}H NMR（DMSO-d_6）δ：1.84（dd, 1H），2.30 ～ 2.41（m, 2H），2.44（s, 3H），3.65（t, *J*=7.7 Hz, 1H），3.93（t, *J*=7.9 Hz, 1H），3.97 ～ 4.06（m, 2H），4.33 ～ 4.45（m, 2H），6.94 ～ 7.00（m, 1H），7.11 ～ 7.17（m, 1H），7.26 ～ 7.31（m, 1H），7.49（d, *J*=7.8 Hz, 2H），7.79（d, *J*=8.0 Hz, 2H），8.12（s, 2H）。

4-［4-［4-［4-［［（3*R*,5*R*）-5-［2- 氟 -4-（1,2,4- 三唑基）苯基］-5-（1,2,4- 三唑 -1- 基甲基）氧杂戊环 -3- 基］甲氧基］苯基］哌嗪 -1- 基］苯基］-2-［（2*S*,3*S*）-2- 羟基戊 -3- 基］-1,2,4- 三唑 -3- 酮（有关物质 A）

向 100 ml 单口烧瓶中加入甲醇（20 ml）、**5**（2.0 g，4 mmol）、**3**（上海毕得医药科技股份有限公司，含量 >98％，2.3 g，4.8 mmol），缓慢加入 20％氢氧化钠溶液（3 ml），升温至 40 ～ 50 ℃，搅拌反应 8 h，TLC（展开剂：石油醚：乙酸乙酯 =2 ∶ 1）跟踪反应至原料消失。向反应体系中缓慢加入水（60 ml），滴毕室温搅拌 30 min。过滤，滤饼用饮用水（50 ml）洗涤，加至耐压反应器中，加入甲醇（30 ml）、甲酸（3 ml）和 10 ％钯炭（0.5 g），氢压 0.5 MPa、50 ～ 60 ℃条件下搅拌反应 2 h。反应完毕过滤去除钯炭，反应液减压浓缩，剩余物中加入二氯甲烷（50 ml）和水（50 ml），分液，有机相依次用 10％碳酸钠溶液（50 ml）和饱和氯化钠溶液（50 ml）洗涤，减压浓缩，剩余物加至甲醇（20 ml）中，升温至回流溶清，随后降至室温结晶，过滤，得白色固体有关物质 A（1.21 g，以 **5** 计收率 40.3％），mp 175 ～ 178 ℃。纯度 96.1％［HPLC 归一化法：色谱柱 C_{18} 柱（4.6 mm×75 mm，5 μm）；柱温 40 ℃；流动相 水：四氢呋喃：磷酸 =760 ∶ 240 ∶ 1.5，等度洗脱（30 min）；检测波长 254 nm；流速 1.5 ml/min。与 **1** 的相对保留时间为 0.82］。ESI-HRMS（*m*/*z*）：750.360 8［M+H］$^+$；^{1}H NMR（DMSO-d_6）δ：0.75（t, *J*=7.2 Hz, 3H），1.12（d, *J*=5.2 Hz, 3H），1.68 ～ 1.75（m, 2H），2.17 ～ 2.22（m, 1H），2.44 ～ 2.47（m, 1H），2.54 ～ 2.61（m, 1H），3.15 ～ 3.18（m, 4H），3.31 ～ 3.32（m, 4H），3.69 ～ 3.74（m, 1H），3.77 ～ 3.86（m, 4H），4.06 ～ 4.10（m, 1H），4.61 ～ 4.69（m, 3H），6.81（d, *J*=8.7 Hz, 2H），6.94（d, *J*=8.8 Hz, 2H），7.09（d, *J*=8.8 Hz, 2H），7.44（t, *J*=8.4 Hz, 1H），7.51（d, *J*=8.6 Hz, 2H），7.64（d, *J*=8.4 Hz, 1H），7.79（s, 1H），7.82（d, *J*=12.1 Hz, 1H），8.27（s, 1H），8.33（s, 1H），

8.38(s, 1H), 9.34(s, 1H)。

4-[4-[4-[[(3*R*,5*R*)-5-(2,4-二氟苯基)-5-(1,3,4-三唑-1-基甲基)氧杂戊环-3-基]甲氧基]-苯基]哌嗪-1-基]苯基]-2-[(2*S*,3*S*)-2-羟基戊-3-基]-1,2,4-三唑-3-酮（有关物质 B）

向 100 ml 单口烧瓶中加入甲醇（20 ml）、**6**（2.0 g，4.5 mmol）、**3**（2.5 g，4.8 mmol），缓慢加入 20%氢氧化钠溶液（3 ml），升温至 40 ～ 50 ℃，磁力搅拌反应 8 h，TLC（展开剂：石油醚：乙酸乙酯 =2 ∶ 1）跟踪反应至原料消失。向反应液体系中缓慢加入水（60 ml），滴毕室温搅拌 30 min。过滤，滤饼用饮用水（50 ml）洗涤，所得固体加至耐压反应器中，加入甲醇（30 ml）、甲酸（3 ml）和 10%钯炭（0.5 g），氢压 0.5 MPa、50 ～ 60 ℃搅拌反应 2 h。反应完毕后过滤去除钯炭，反应液减压浓缩，剩余物中加入二氯甲烷（50 ml）和水（50 ml），分液，有机相依次用 10%碳酸钠溶液（50 ml）和饱和氯化钠溶液（50 ml）洗涤，减压浓缩，剩余物加至甲醇（20 ml）中，升温至回流溶清，随后降至室温结晶，过滤，得白色固体有关物质 B（1.07 g，以 **6** 计收率 34.0%），mp 164 ～ 165 ℃。纯度 95.2%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A，与 **1** 的相对保留时间为 0.37）。ESI-HRMS（*m*/*z*）：701.337 7[M+H]$^+$；^{1}H NMR（DMSO-d_6）δ: 0.76(t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.13(d, *J*=5.4 Hz, 3H), 1.69 ～ 1.76(m, 2H), 2.0(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.42 ～ 2.48(m, 1H), 2.56 ～ 2.61(m, 1H), 3.17 ～ 3.19(m, 4H), 3.32 ～ 3.35(m, 4H), 3.74 ～ 3.86(m, 5H), 4.04 ～ 4.08(m, 1H), 4.41 ～ 4.51(m, 2H), 4.67(d, *J*=4.4 Hz, 2H), 6.83(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.97(d, *J*=6.1 Hz, 2H), 7.01 ～ 7.04(m, 1H), 7.11(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.24 ～ 7.35(m, 2H), 7.52(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.23(s, 2H), 8.34(s, 1H)。

参考文献：

[1] KEATING G M. Posaconazole [J]. *Drugs*, 2005, **65**(11): 1553-1567.

[2] FDA. FDA-approved drugs [EB/OL]. [2021-11-12]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process.

[3] TORRES H A, HACHEM R Y, CHEMALY R F, *et al*. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal [J]. *Lancet Infect Dis*, 2005, **5**(12): 775-776.

[4] 孙文英, 孙　新, 肖　华, 等. 更昔洛韦治疗婴幼儿巨细胞病毒感染安全性和不良反应的临床研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2002, **10**(4): 230-232.

[5] 陈　恬, 王后勇, 王健峰, 等. 更昔洛韦有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(9): 1181-1186.

[6] 张海霞, 胡浩强, 徐　盼, 等. 培美曲塞二钠有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(8): 992-996.

[7] ICH. Impurities in new drug substances[Q3A(R2)][EB/OL]. (2016-10-25)[2022-03-14]. https://www.ich.org/page/quality-guidelines.

[8] ICH. Assessment and control of DNA reactive(mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potencial carcinogenic risk [M7(R1)][EB/OL]. (2017-03-31)[2022-03-14]. https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines.

[9] 孙井龙, 游　凤, 倪冬胜, 等. HPLC 法在泊沙康唑及其 15 种异构体杂质拆分中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(3): 395-399.

[10] 李　驰, 王　欣. 泊沙康唑合成路线图解[J]. 中国药物化学杂志, 2020, **30**(3): 182-186.

[11] NANDEPU V P, BIJJULA V R, BATHINA S. A process for the manufacture of posaconazole: WO, 2019/077627 [P]. 2019-04-25.

[12] 杨祥龙, 李金凤, 邵　伟, 等. 泊沙康唑合成工艺研究进展[J]. 化工时刊, 2019, **33**(11): 22-37.

[13] 靳凤鸣, 张　静. 泊沙康唑的合成[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(5): 560-564.

[14] 朗奈尔 M, 德苏扎 D, 派斯 A C, 等. 泊沙康唑及泊沙康唑中间体的纯化: 中国, 102892763A [P]. 2013-01-23.