棕榈酸帕利哌酮酯有关物质的合成

韦 唯，游军辉，梁 艳
（江苏豪森医药集团有限公司，江苏连云港 222000）

摘要：在棕榈酸帕利哌酮酯的质量研究中，合成了 8 个有关物质，分别为：4-（6- 氟 -1,2- 苯并异噁唑 -3- 基）-1-［2-［2- 甲基 -4- 氧代 -9-（十六烷酰基氧基）-6,7,8,9- 四氢 -4*H*- 吡啶并［1,2-*a*］嘧啶 -3- 基］乙基］哌啶 -1- 氧化物（**1-1**），3-［2-［4-（2,4- 二氟苯甲酰基）哌啶 -1- 基］乙基］-2- 甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4*H*- 吡啶并［1,2-*a*］嘧啶 -9- 基十六烷酸酯（**1-3**）和帕利哌酮的十二、十三、十四、十五、十七和十八烷酸酯（**1-5**、**1-6**、**1-7**、**1-8**、**1-9** 和 **1-10**），并经 MS 和 ^{1}H NMR 确证结构。

关键词：棕榈酸帕利哌酮酯；有关物质；合成
中图分类号：TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)06-0889-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.009

Synthesis of the Related Substances of Paliperidone Palmitate

WEI Wei, YOU Junhui, LIANG Yan
(*Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co., Ltd., Lianyungang 222000*)

ABSTRACT: In the quality study of paliperidone palmitate, eight related substances were prepared. These substances were 4-(6-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-1-[2-[2-methyl-4-oxo-9-(palmitoyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]ethyl]piperidine-1-oxide(**1-1**), 3-[2-[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate(**1-3**), and dodecane, tridecane, tetradecane, pentadecane, heptadecane and octadecane esters of paliperidone(**1-5**, **1-6**, **1-7**, **1-8**, **1-9** and **1-10**). Their structures were confirmed by MS and ^{1}H NMR.

Key Words: paliperidone palmitate; related substance; synthesis

棕榈酸帕利哌酮酯（paliperidone palmitate，**1**），化学名为（±）-3-［2-［4-（6- 氟 -1,2- 苯并异噁唑 -3- 基）哌啶 -1- 基］乙基］-2- 甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4*H*- 吡啶并［1,2-*a*］嘧啶 -9- 基十六烷酸酯，由美国强生公司研发，是一种抗精神分裂症药物[1]，可在人体内长效释放，降低精神病的复发率，提高药物疗效和患者的治疗依从性[2]。美国 FDA 分别于 2009 年、2015 年和 2021 年批准其 1 个月、3 个月和 6 个月的长效注射剂上市，临床用于精神分裂症的急性期和维持期治疗[3]。

1 的合成路线如图 1 所示[4—5]，产物纯度约 98%，主要杂质为十四烷酸酯和十八烷酸酯[5]。澳大利亚官方审评报告[6]指出，**1** 原料药中可能含有十二烷酸酯、十四烷酸酯、十五烷酸酯、十七烷酸酯和十八烷酸酯等有关物质；另有文献报道了 8 个[7]或 12 个[8—9]有关物质。

1 目前尚未被《中华人民共和国药典》收录，但根据文献[5—9]报道和工艺评估[4—5]，**1** 中残留风险较大的有关物质有 10 个，其来源如下：**1** 在氧化条件下降解产生有关物质 **1-1**［有关物质 D[9]，化学名为 4-（6- 氟 -1,2- 苯并异噁唑 -3- 基）-1-［2-［2- 甲基 -4- 氧代 -9-（十六烷酰基氧基）-6,7,8,9- 四氢 -4*H*- 吡啶并［1,2-*a*］嘧啶 -3- 基］乙基］哌啶 -1- 氧化物］；**4** 中残留的原料 **2**（有关物质 C[7]）和 **3**（有关物质 B[7]）在缩合剂作用下分别与 **5** 反应，形成有关物质

收稿日期：2022-12-03
作者简介：韦 唯（1983—），女，工程师，从事新药开发和药物合成的研究。
E-mail：weiweichangan@163.com

1-2 和 **1-4**。**2** 中残留的 **6** 和 **3** 在 DIEA 作用下形成 **7**，**7** 在缩合剂作用下与棕榈酸（**5**）反应形成有关物质 3-[2-[4-(2,4- 二氟苯甲酰基）哌啶 -1- 基］乙基］-2- 甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4*H*- 吡啶并［1,2-*a*］嘧啶 -9- 基十六烷酸酯（**1-3**）（图 2）。**5** 为天然产物，其本身可能含有十二至十八碳同系物（**8** ～ **13**），分别与 **4** 反应形成有关物质 **1-5**、**1-6**、**1-7**（有关物质 I[8]、有关物质 E[9]）、**1-8**（有关物质 J[8]、有关物质 F[9]）、**1-9**（有关物质 G[9]）和 **1-10**（有关物质 H[9]）。

为保障用药安全，需要有针对性地建立合适的分析方法，以确保这些潜在杂质可被有效检出和确认。有关物质 **1-2**[10] 和 **1-4**[11] 的合成方法已有文献报道。本研究合成了有关物质 **1-1**、**1-3**，以及帕利哌酮的十二、十三、十四、十五、十七和十八烷酸酯（**1-5**、**1-6**、**1-7**、**1-8**、**1-9** 和 **1-10**），以期为 **1** 的质量控制提供相应的对照品。合成路线如图 2 所示。

实验部分

4-（6- 氟 -1,2- 苯并异噁唑 -3- 基）-1-［2-［2- 甲基 -4- 氧代 -9-（十六烷酰基氧基）-6,7,8,9- 四氢 -4*H*- 吡啶并［1,2-*a*］嘧啶 -3- 基］乙基］哌啶 -1- 氧化物（1-1）

依次向乙腈（50 mL）中加入 **1**（5.01 g，7.5 mmol）和 30% 双氧水（50 mL），室温反应 48 h。加入水（200 mL），过滤，滤饼用二氯甲烷（200 mL）溶解，依次用水（50 mL）、饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物于 50 ℃减压干燥，得白色固体 **1-1**（3.24 g），mp 112 ～ 115 ℃，纯度 97.8%［HPLC 归一化法：色谱柱 Phenomenex Gemini C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为乙酸铵溶液（称取乙酸铵 0.77 g 溶于水 1 000 mL 中，用乙酸调至 pH 3.5），B 为甲醇、乙腈和四氢呋喃（体积比 20 ∶ 80 ∶ 5）的混合溶液，梯度洗脱（0—8 min，B 15%—30%；8—17 min，

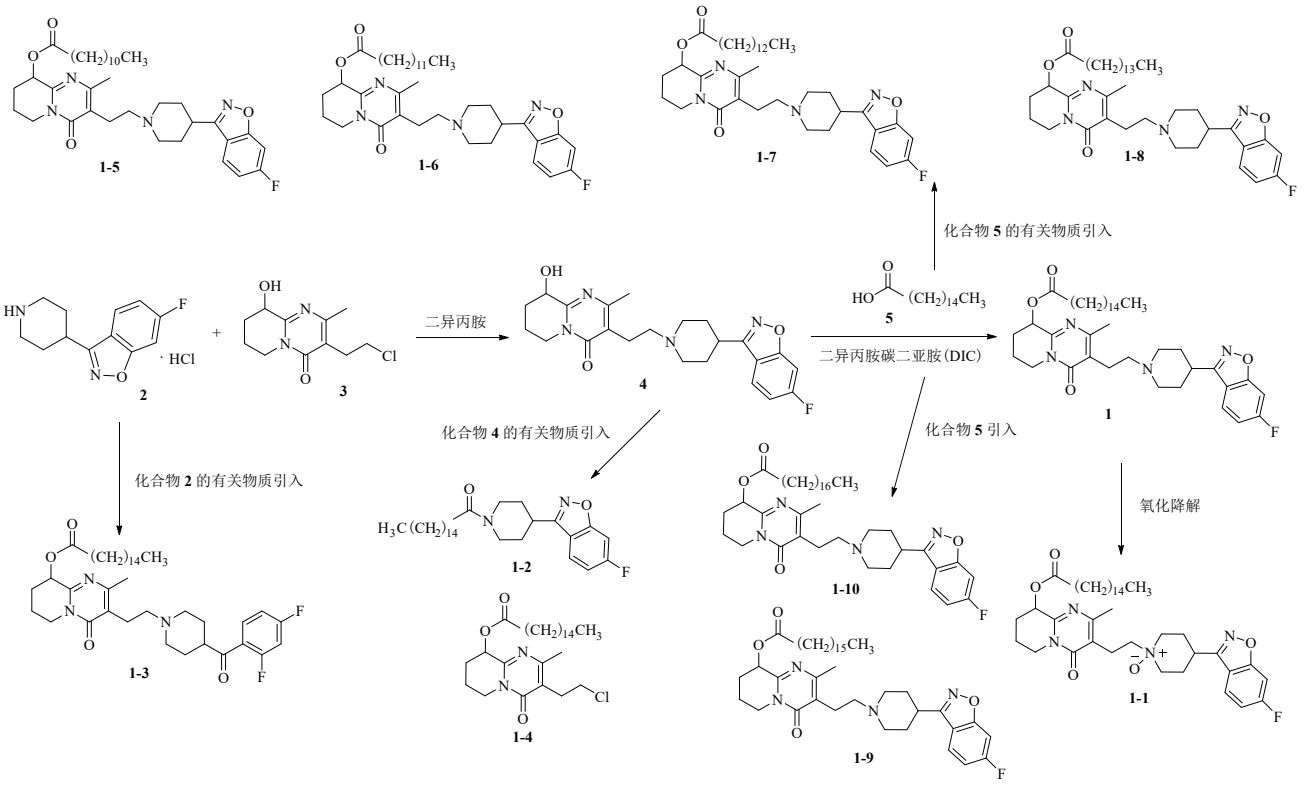


图 1　1 的合成路线及其潜在杂质

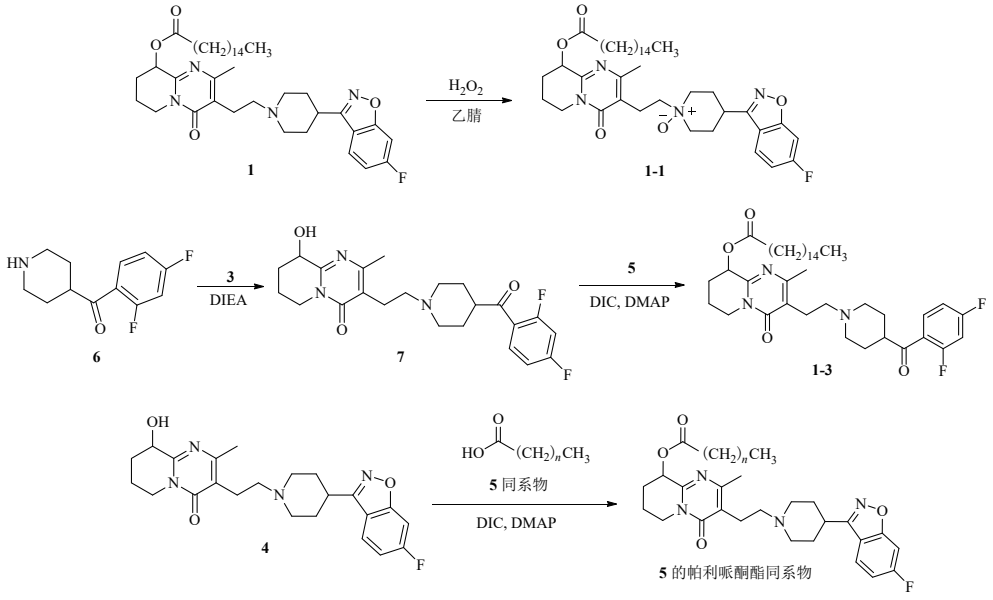
Fig.1　Synthetic Route and Potential Impurities of **1**

B 30%—90%；17—33 min，B 90%；33—34 min，B 90%—15%；34—40 min，B 15%）；检测波长 280 nm；柱温 35 ℃；流速 1.5 mL/min；进样量 5 μL。与 **1** 相对保留时间 1.04]。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.25(s, 24H), 1.32(s, 2H), 1.65 ～ 1.69(m, 2H), 2.01 ～ 2.12(m, 6H), 2.23(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.39(td, *J*=7.6、1.6 Hz, 4H), 3.05 ～ 3.07(m, 2H), 3.22 ～ 3.36(m, 2H), 3.56 ～ 3.60(m, 2H), 3.79 ～ 3.88(m, 3H), 4.03 ～ 4.07(m, 2H), 5.77(s, 1H), 7.10(t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.27(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.91 ～ 7.95(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 681.51[M+H]$^+$。

3-[2-[4-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基]乙基]-2-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4*H*-吡啶并-[1,2-*a*]嘧啶-9-基十六烷酸酯（1-3）

向甲醇（200 mL）中加入 **3**（5.02 g，20.7 mmol）、**6**（3.01 g，13.4 mmol）和二异丙胺（10 mL），于 60 ℃反应 30 h。冷却至室温，加入水（200 mL）和二氯甲烷（200 mL），搅拌，静置分层，水相用二氯甲烷（200 mL）萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液（200 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱[洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1)]纯化，得 **7**（2.82 g）。ESI-MS(*m*/*z*): 432.31[M+H]$^+$。

向二氯甲烷（50 mL）中加入如上所得 **7**（2.55 g，5.9 mmol）、**5**（2.25 g，8.8 mmol）、1,3-二异丙基碳二亚胺（DIC，0.56 g）和 4-二甲基氨基吡啶（DMAP，0.08 g），室温反应 16 h。过滤，滤饼用二氯甲烷（50 mL）洗涤，合并滤液和洗液，用水（250 mL）洗涤，水相用二氯甲烷（10 mL×2）萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱[洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1)]纯化，于 50 ℃减压干燥，得类白色固体有关物质 **1-3**（1.16 g），mp 104 ～ 108 ℃，纯度 95.5%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 **1-1**，与 **1** 相对保留时间 0.97）。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.30(s, 24H), 1.65 ～ 1.68(m, 2H), 1.78 ～ 1.80(m, 2H), 1.96 ～ 1.99(m, 3H),



5 同系物:
n=10、11、12、13、15、16分别对应化合物：**8**、**9**、**10**、**11**、**12**、**13**

5 的帕利哌酮酯同系物：
n=10、11、12、13、15、16分别对应化合物：**1-5**、**1-6**、**1-7**、**1-8**、**1-9**、**1-10**

图 2　有关物质 1-1、1-3、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9 和 1-10 的合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of the Related Substances **1-1**, **1-3**, **1-5**, **1-6**, **1-7**, **1-8**, **1-9** and **1-10**

2.03(s, 2H), 2.12(s, 2H), 2.28(s, 2H), 2.38(s, 3H), 2.40(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.52(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.76(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.09(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.84 ～ 4.08(m, 2H), 5.76(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.87(t, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.97(t, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.82 ～ 7.88(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 670.62[M+H]$^+$。

棕榈酸同系物的帕利哌酮酯的通用合成方法

依次向二氯甲烷(50 mL)中分别加入**4**(4.98 g, 11.7 mmol)、**5**的C12 ～ 18同系物(0.176 mol)、DIC(4.43 g)和DMAP(0.14 g),室温反应12 h。过滤,滤饼用二氯甲烷(20 mL)洗涤,合并有机相,用水(50 mL)洗涤,水相用二氯甲烷(20 mL×2)萃取,合并有机相,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩,依次用DMF(25 mL)、甲基叔丁醚(75 mL)和乙酸乙酯(50 mL)重结晶,所得固体于50 ℃减压干燥25 h。各有关物质的量及物理性状如下。

1-5:类白色固体2.84 g,mp 108 ～ 110 ℃。纯度99.7%(HPLC归一化法,条件同有关物质**1-1**,与**1**相对保留时间0.86)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.27(s, 16H), 1.65 ～ 1.69(m, 2H), 1.99 ～ 2.14(m, 8H), 2.33(s, 5H), 2.38(t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.55(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.78(t, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.08 ～ 3.10(m, 1H), 3.18 ～ 3.20(m, 2H), 3.85 ～ 4.09(m, 2H), 5.77(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.06(t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25(dd, *J*=8.4、1.6 Hz, 1H), 7.70 ～ 7.74(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 609.63[M+H]$^+$。

1-6:类白色固体4.62 g,mp 109 ～ 111 ℃。纯度99.4%(HPLC归一化法,条件同有关物质**1-1**,与**1**相对保留时间0.89)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.26(s, 18H), 1.65 ～ 1.69(m, 2H), 2.07 ～ 2.15(m, 8H), 2.33(s, 5H), 2.38(br s, 2H), 2.56(br s, 2H), 2.80(br s, 2H), 3.01(br s, 1H), 3.21(br s, 2H), 3.89 ～ 4.05(m, 2H), 5.77(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.06(td, *J*=8.4、2.4 Hz, 1H), 7.25(dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H), 7.71 ～ 7.74(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 623.46[M+H]$^+$。

1-7:类白色固体3.23 g,mp 109 ～ 112 ℃。纯度99.4%(HPLC归一化法,条件同有关物质**1-1**,与**1**相对保留时间0.92)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.25(s, 20H), 1.31 ～ 1.34(m, 2H), 1.99 ～ 2.17(m, 8H), 2.33 ～ 2.41(m, 7H), 2.58(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.78 ～ 2.82(m, 2H), 3.10(s, 1H), 3.20(d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.85 ～ 3.89(m, 1H), 4.04 ～ 4.09(m, 1H), 5.77(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.06(td, *J*=8.8、2.0 Hz, 1H), 7.25(dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H), 7.70 ～ 7.74(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 637.50[M+H]$^+$。

1-8:类白色固体4.57 g,mp 111 ～ 113 ℃。纯度99.5%(HPLC归一化法,条件同有关物质**1-1**,与**1**相对保留时间0.95)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.26(s, 22H), 1.63 ～ 1.69(m, 2H), 1.99 ～ 2.17(m, 8H), 2.33 ～ 2.41(m, 7H), 2.58(t, *J*=3.2 Hz, 2H), 2.79(t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.10(s, 1H), 3.20(d, *J*=9.6 Hz, 2H), 3.85 ～ 3.89(m, 1H), 4.04 ～ 4.09(m, 1H), 5.77(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.06(td, *J*=8.8、2.0 Hz, 1H), 7.27(dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H), 7.70 ～ 7.74(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 651.50[M+H]$^+$。

1-9:类白色固体4.82 g,mp 112 ～ 115 ℃。纯度98.7%(HPLC归一化法,条件同有关物质**1-1**,与**1**相对保留时间1.06)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.25(s, 26H), 1.65 ～ 1.69(m, 2H), 2.07 ～ 2.13(m, 8H), 2.37 ～ 2.41(m, 7H), 2.57(t, *J*=3.2 Hz, 2H), 2.79(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.18(s, 1H), 3.19(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.85 ～ 3.89(m, 1H), 4.04 ～ 4.09(m, 1H), 5.77(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.07(t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.25(dd, *J*=8.8、2.0 Hz, 1H), 7.70 ～ 7.74(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 679.61[M+H]$^+$。

1-10:类白色固体4.96 g,mp 111 ～ 114 ℃。纯度98.4%(HPLC归一化法,条件同有关物质**1-1**,与**1**相对保留时间1.14)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88(t, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.25(s, 28H), 1.63 ～ 1.69(m, 2H), 1.98 ～ 2.18(m, 8H), 2.27 ～ 2.47(m, 7H), 2.58(t, *J*=3.2 Hz, 2H), 2.80(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.20(s, 1H), 3.22(s, 2H), 3.85 ～ 3.90(m, 1H), 4.04 ～ 4.10(m, 1H), 5.77(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.06(td, *J*=8.8、

2.0 Hz, 1H), 7.25(dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H), 7.71 ～ 7.74(m, 1H)；ESI-MS(*m*/*z*): 693.58[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 黄 楠, 陆 峥. 精神分裂症急性期的药物治疗进展[J]. 世界临床药物, 2010, **31**(4): 216-221.

[2] 张 颖, 丁 楠, 徐飞宇, 等. 棕榈酸帕利哌酮注射液治疗精神分裂症的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2021, **34**(5): 472-476.

[3] 周新波, 刘继永, 俞卡茜, 等. 棕榈酸帕利哌酮单晶的制备及其结构表征[J]. 现代药物与临床, 2022, **37**(7): 1425-1426.

[4] INI S, SHMUELY Y, PORTER-KLEKS O, *et al*. Processes for the preparation and purification of paliperidone palmitate: WO, 2009089076A2 [P]. 2009-07-16.

[5] 李凌光, 李总领, 孙 健, 等. 棕榈酸帕利哌酮合成工艺优化[J]. 浙江化工, 2019, **50**(6): 20-23.

[6] Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Paliperidone palmitate [EB/OL]. https://www. tga. gov. au/sites/default/files/auspar-paliperidone-palmitate-171013. pdf.

[7] 汪武卫, 陈 洁, 何 佳. 帕利哌酮有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(3): 269-279.

[8] 张美燕, 孟 琳, 李 爽, 等. HPLC法测定帕利哌酮棕榈酸酯的有关物质[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, **34**(10): 870-876.

[9] BINDU K H, DHEKALE N H, SURYANARAYANA M V, *et al*. A validated stability indicating UPLC method for simultaneous determination of assay, related substances, and degradationproducts of paliperidone palmitate and its pharmaceutical injections [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2012, **35**(4): 533-546.

[10] 王林元, 张建军, 谷洪顺. 一种玛咖酰胺衍生物及其制备方法: 中国, 110041291B [P]. 2018-01-15.

[11] 李函璞, 李勇刚, 王 卓, 等. 一种帕潘立酮棕榈酸酯的制备方法: 中国, 112110914A [P]. 2019-06-19.

广告索引

封二：Sievers 分析仪（威立雅）

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

834、866 页：公益广告