研究论文

盐酸右哌甲酯杂质的溯源和合成

黄　杰[1]，潘海波[1]，杨开金[2]，张　雨[3]，张福利[1]，裘鹏程[1]*

（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，上海 201203；2. 安徽省食品药品检验研究院，安徽合肥 230051；3. 国药集团国瑞药业有限公司，安徽淮南 232008）

摘要：对盐酸右哌甲酯（**1**）的杂质进行溯源研究和合成，包括 API 的 4 个杂质，即（±）-*threo*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸（杂质 A）、（±）-*erythro*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸甲酯（杂质 B）、（±）-*threo*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸乙酯（杂质 E）和 2,2'-（哌啶 -1,2- 二基）双（2- 苯乙酸甲酯）（杂质 G），以及 2 个中间体杂质，分别是（*E*）-1-（苯乙二酮）哌啶对甲苯磺酰肼（杂质 α）和 2,2'-（肼 -1,2- 二亚基）双［2- 苯基 -1-（哌啶 -1- 基）乙烷 -1- 酮］（杂质 β）。上述 6 个杂质均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 MS 结构确证，可作为对照品对 **1** 进行质量控制，并为其分离和纯化提供一定的参考。

关键词：盐酸右哌甲酯；质量控制；杂质；合成

中图分类号：TQ460.6；R971+.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）08-1078-07

引用：黄　杰，潘海波，杨开金，等．盐酸右哌甲酯杂质的溯源和合成［J］．中国医药工业杂志，2024, 55（8）：1078-1084.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.005

Traceability and Synthesis of Impurities of Dexmethylphenidate Hydrochloride

HUANG Jie[1], PAN Haibo[1], YANG Kaijin[2], ZHANG Yu[3], ZHANG Fuli[1], QIU Pengcheng[1]*

(*1. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Anhui Food and Drug Inspection Institute, Hefei 230051; 3. China National Medicines Guorui Pharmaceutical Co., Ltd., Huainan 232008*)

ABSTRACT: In order to control the quality of dexmethylphenidate hydrochloride (**1**), possible impurities were traced and synthesized, including four impurities of **1**, namely (±)-*threo*-2-phenyl-2-(piperidin-2-yl) acetic acid (impurity A), (±)-*erythro*-methyl-2-phenyl-2-(piperidin-2-yl) acetate (impurity B), (±)-*threo*-ethyl-2-phenyl-2-(piperidin-2-yl) acetate (impurity E), dimethyl 2,2'-(piperidine-1,2-diyl) *bis* (2-phenylacetate) (impurity G), and two intermediate impurities, namely (*E*)-4-methyl-*N*'-[2-oxo-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl) ethylidene] benzenesulfonohydrazide (impurity α) and 2,2'-(hydrazine-1,2-diylidene) *bis*[2-phenyl-1-(piperidin-1-yl) ethan-1-one] (impurity β). The structures of above six impurities were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and MS, which could be used as reference substances for the quality control of **1**, and provided references for isolation and purification of **1**.

Key Words: dexmethylphenidate hydrochloride; quality control; impurity; synthesis

盐酸右哌甲酯（dexmethylphenidate hydrochloride，**1**），化学名为（+）-*threo*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸甲酯盐酸盐，由新基医药（Celgene）公司研发，于 2001 年经 FDA 批准上市，主要用于治疗 6 岁以上儿童注意缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）[1—3]。**1** 作为一种口服中枢兴奋药，可通过抑制突触前神经元对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取，使这类神经递质释放至外神经元间隙的量增加，从而达到治疗效果[3—4]。

收稿日期：2024-04-16

作者简介：黄　杰（1999—），男，硕士研究生，专业方向：药物合成工艺。

通信作者：裘鹏程（1979—），男，研究员，博士生导师，从事药物合成工艺开发的研究。

E-mail：pcqiu@aliyun.com

目前，《英国药典》2024 年版、《韩国药典》第 10 版、ChP 2020 年版二部、EP 11.0、《美国药典 - 国家处方集》（USP-NF）2024 年版及公开文献只有消旋体盐酸哌甲酯（**8**）的质量研究，尚无 **1** 的相关报道。本研究参考文献 [5—7] 制备了 **1**，具体路线如图 1 所示；并进一步分析 **1** 及中间体的相关杂质，期望为其质量控制提供一定的参考。

本研究得到 6 个杂质，结构如图 2 所示。其中，既是工艺杂质又是降解杂质的有（±）-*threo*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸（杂质 A）、（±）-*erythro*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸甲酯（杂质 B）和（±）-*threo*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸乙酯（杂质 E）。降解杂质为 2,2'-（哌啶 -1,2- 二基）双（2- 苯乙酸甲酯）（杂质 G）。关键中间体杂质有（*E*）-1-（苯乙二酮）哌啶对甲苯磺酰肼（杂质 α）和 2,2'-（肼 -1,2- 二亚基）双［2- 苯基 -1-（哌啶 -1- 基）乙烷 -1- 酮］（杂质 β）。其中，杂质 A、B、E、G 已被 EP 11.0 和 USP-NF 2024 收录，杂质 α、β 未见文献报道。

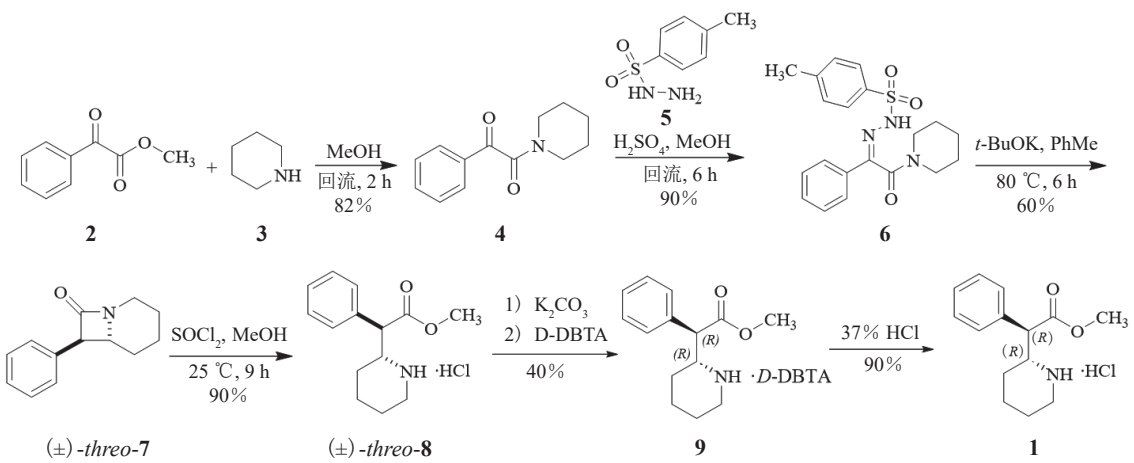


图 1　1 的合成路线

Fig.1　The Synthetic Route of **1**

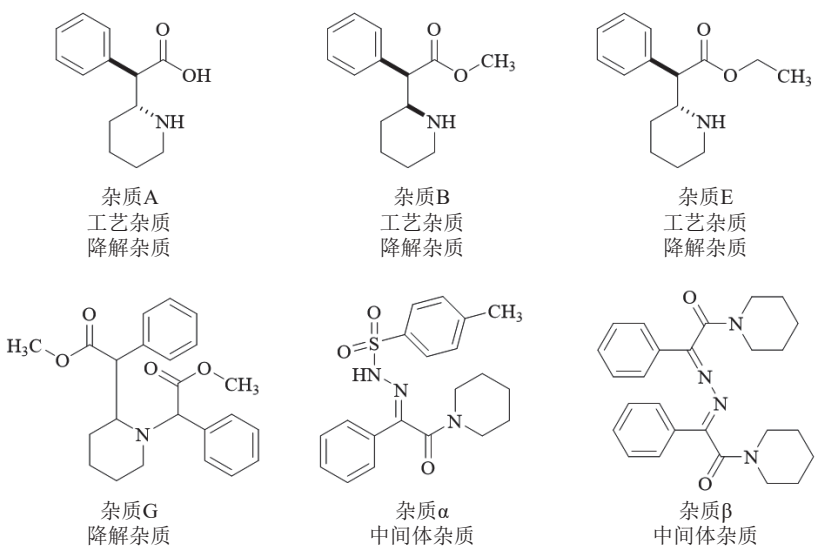


图 2　6 种杂质的化学结构

Fig.2　Chemical Structures of Six Impurities

杂质 A 为 **1** 的水解产物哌醋酸。在工艺操作中，**1** 遇水会少量生成杂质 A。在有水参与的稳定性试验条件下，杂质 A 为含量最高的杂质。本研究将 (±)-*threo*-**8** 在碱性条件下水解，得到杂质 A 消旋体。

杂质 B 为 **1** 的非对映异构体杂质。在制备 (±)-*threo*-**8** 时监测到杂质 B，推测 **6** 与碱反应，离去对甲苯亚磺酸根之后，形成 2- 苯乙酸哌啶卡宾 (**12**)，再自身环合得 (6*RS*,7*SR*)-7- 苯基 -1- 氮杂二环 [4,2,0]-8- 庚酮 (**13**)，**13** 与 PMSO/ 甲醇经开环酯化反应，得到杂质 B 盐酸盐，如图 3 所示。在稳定性试验中，高温和酸性条件下 **1** 会生成杂质 B，推测 **1** 的 2 位 H 易受高温、pH 值的影响而消旋。

本研究参考 **8** 的合成路线 [6]，以 **6** 为起始物，在碱性条件下与叔丁醇钾经卡宾反应，得 (6*RS*,7*RS*)-7- 苯基 -1- 氮杂二环 [4,2,0]-8- 庚酮 (**7**) 和 **13** 混合物，不经纯化直接与 DMSO、甲醇经开环酯化反应，得到 **8** 与杂质 B 的混合物。由于杂质 B 并非优势构象，含量较少，通过制备型色谱分离的方式得杂质 B 的三氟乙酸盐。

杂质 E 是 **1** 的工艺杂质。**1** 重结晶工艺中使用乙醇为溶剂，发生酯交换则产生杂质 E。曾尝试用甲醇为重结晶溶剂，但 **1** 在甲醇中的溶解度较大，重结晶收率低，综合评估后仍以乙醇为重结晶溶剂。优化结晶条件可有效控制杂质 E 的生成。在杂质 E 的定向合成中，曾尝试 **1** 在乙醇条件下回流，但杂质 E 产生的速度较慢。最终，参考文献 [6] 的工艺路线，

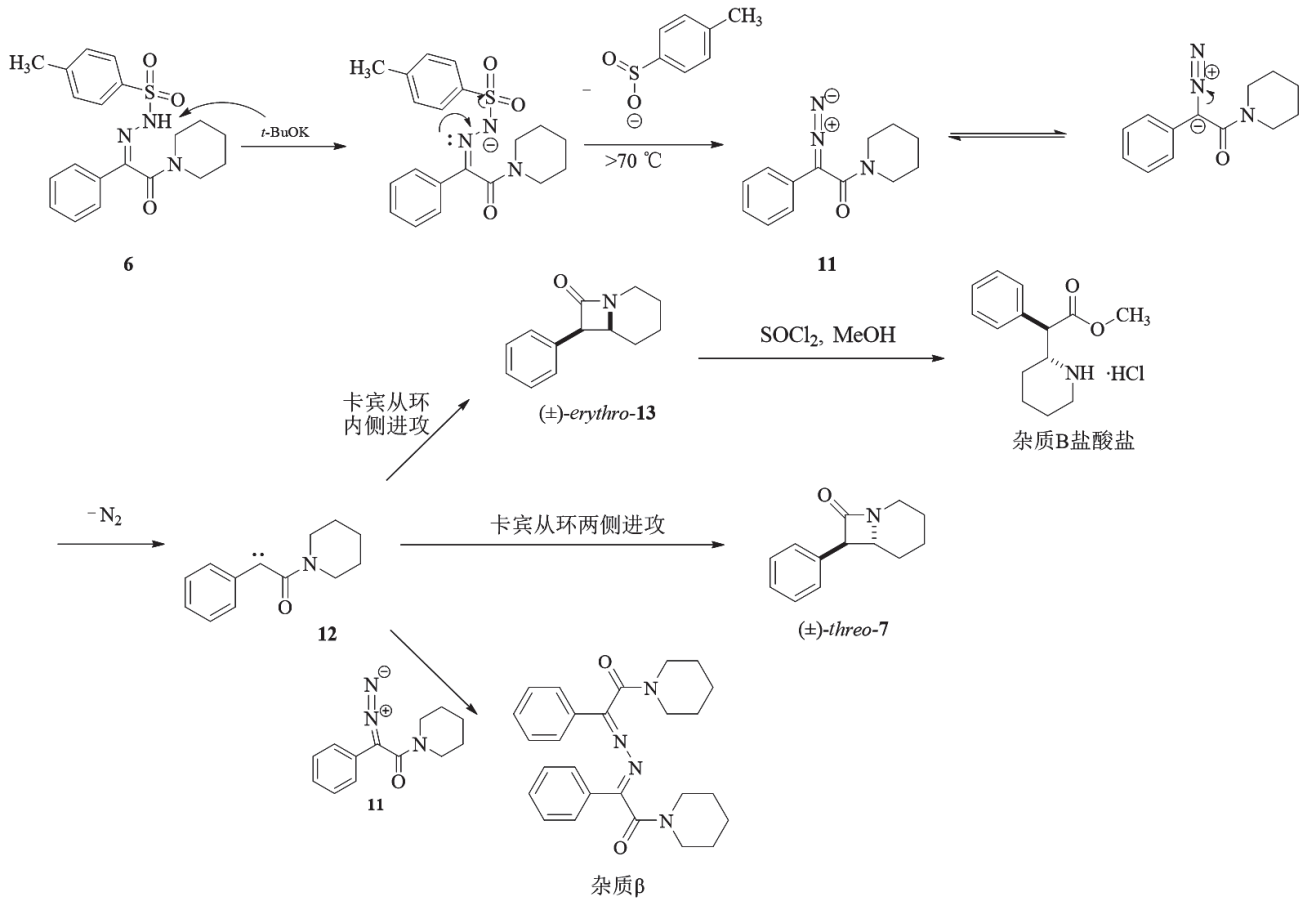


图 3　杂质 B、β 的来源推测

Fig.3　The Speculation on the Origin of Impurities B and β

将 **7** 在 DMSO 的乙醇溶液中开环，得到杂质 E（盐酸哌醋乙酯）。

杂质 G 为 **1** 的降解杂质，推测是 **1** 降解所得的苯乙酸结构片段与 **1** 进一步缩合产生。曾尝试多种条件下的降解反应，未发现明显的杂质 G，难以富集样品。结构解析表明，杂质 G 可由 **8** 和 2 位取代的苯乙酸甲酯在碱性条件下缩合产生。本研究用 **8** 与 2- 溴代扁桃酸甲酯在碳酸钾和丙酮中经缩合反应，再经柱色谱纯化，成功制得杂质 G。

杂质 α 是在中间体 **6** 的研究过程中发现的。在多批次中间体 **6** 的纯度检测中，均发现有此未知杂质，经分离、纯化得到对照品，命名为杂质 α。通过质谱、核磁对比，杂质 α 与中间体 **6** 的结构几乎一致。因此，本研究进行了单晶培养筛选，最终在甲醇中成功培养出中间体 **6** 与杂质 α 的单晶。经单晶衍射检测，确认中间体 **6** 与杂质 α 分别为亚胺双键（*Z*）- 与（*E*）- 构型（图 4）。

杂质 α 在中间体 **6** 的合成工艺中难以避免。但由于中间体 **6** 易形成分子内氢键，在甲醇中溶解度较低；而杂质 α 易与甲醇形成分子间氢键，在甲醇中有较好的溶解度。因此，通过甲醇重结晶工艺可有效控制杂质 α 的残留量。

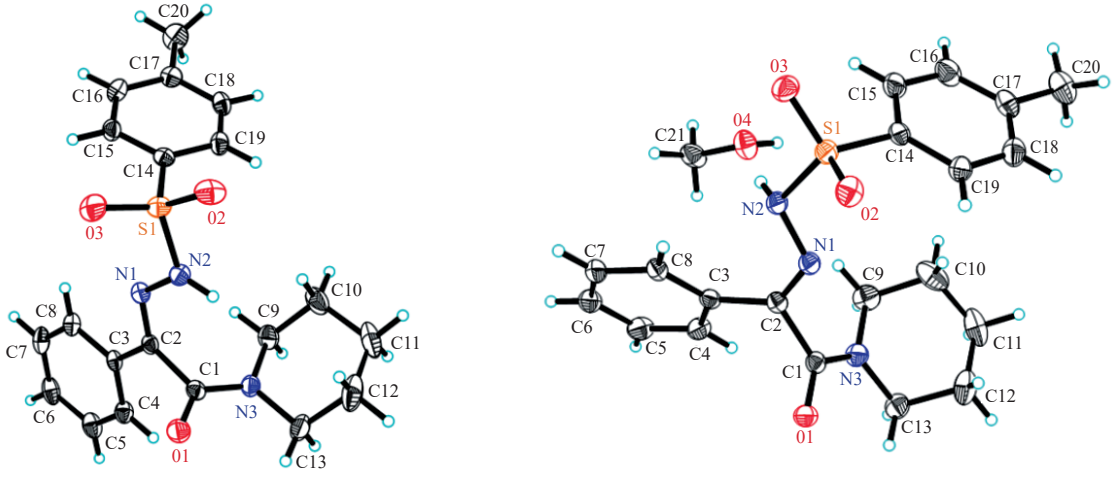
杂质 β 是在中间体 **7** 的研究过程中发现的。在多批次中间体 **7** 的纯度检查中，总有含量约 1.6% 的未知杂质。曾尝试用柱色谱分离、纯化，但该杂质在流动相中溶解度小，无法从柱色谱上洗脱。后又发现，在下一步反应 **8** 的母液中该杂质含量较高，经分离、纯化后得到纯品，命名为杂质 β。通过质谱、核磁比对，杂质 β 为偶氮双分子化合物。推测是 **12** 和未形成卡宾的 2- 苯乙酸哌啶重氮卡宾（**11**）缩合，得到杂质 β（图 3）。

本研究合成了杂质 A、B、E、G、α、β（前 4 种杂质的合或路线如图 5 所示），并制备了相应的对照品，为 **1** 原料药及中间体的质量控制奠定了基础，也为 **1** 的分离、纯化工艺提供一定的指导。

实验部分

(±)-*threo*-2- 苯基 -2-(2'- 哌啶）乙酸（杂质 A）

将水（15 mL）和 **8**（5.0 g，18.53 mmol，参考文献[6] 自制）加至 50 mL 反应瓶中，再加入 50% 氢氧化钠（6.24 g，55.60 mmol）溶液，升至 50 ℃，保温反应 1 h 后，降至 30 ℃，反应液用乙酸调至 pH 6 ～ 7，过滤，滤饼用水洗涤，于 55 ℃减压干燥 4 h 后得到白色固体（4.08 g，99.80%），即杂质 A。



注：红色代表氧原子；蓝色代表氮原子；青色代表氢原子；黑色代表碳原子。

图 4　中间体 6（A）与杂质 α（B）的单晶衍射图

Fig.4　Single Crystal Diffraction Figures of Intermediate **6**（A）and Impurity α（B）

mp 200.0～202.2 ℃。纯度99.01%［HPLC归一化法：色谱柱 XBridge Shield C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 20 mmol/L 磷酸二氢钾水溶液（用磷酸调至 pH 4.5），B 为甲醇，梯度洗脱（0—9 min，A 60%—10%；9—17 min，A 10%；17—17.1 min，A 10%—60%；17.1—20 min，A 60%）；流速 1.0 mL/min；检测波长 210 nm；柱温 30 ℃；进样量 5 μL。与 **1** 的相对保留时间为 0.91］。^{1}H NMR（400 MHz, CH_3OH-d_4）δ: 7.25～7.44（m, 5H）, 3.57（d, *J*=7.8 Hz, 1H）, 3.41（d, *J*=14.9 Hz, 1H）, 2.97～3.05（m, 1H）, 1.72～1.85（m, 2H）, 1.41～1.67（m, 4H）；^{13}C NMR（100 MHz, MeOD）δ: 180.20, 130.31, 129.99, 129.85, 129.75, 128.42, 60.96, 58.32, 45.84, 28.36, 24.14, 23.79, 23.15；MS（*m*/*z*）: 220.13［M+H］$^+$。

(±)-*erythro*-2-苯基-2-(2'-哌啶）乙酸甲酯三氟乙酸盐（杂质 B 三氟乙酸盐）

将甲苯（15 L）和 **6**（3.0 kg，7.78 mol，参考文献[6]自制）加至 25 L 反应釜中，搅拌，加入叔丁醇钾（873.3 g，7.78 mol），加热至 80 ℃，反应 4 h。反应液降至室温，用水（15 L）洗涤有机相后，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得黄色油状物 **7** 粗品（1.5 kg），待用。

将甲醇（10 mL）和 **7** 粗品（10.00 g，24.84 mmol）加至 25 mL 反应瓶中，缓慢滴加 DMSO（3.55 g，29.81 mmol），于 25 ℃反应 9 h。反应液减压浓缩，将甲苯（40 mL）加至剩余物中，于 80 ℃打浆 0.5 h，得到淡黄色固体（8.00 g），即 **8** 与杂质 B 盐酸盐的混合物。取淡黄色固体（7 g）通过 Waters 制备型液相色谱仪进行分离［色谱柱 Welch XTC_{18} 柱（5 μm）；流动相 A 为 0.1% TFA 水溶液，B 为 0.1% TFA 的乙醇溶液，等度洗脱（A 和 B 体积比 80∶20）；检测波长 214 nm；流速 15 mL/min］，得到白色粉末状固体（2.00 g，28.57%），即杂质 B 的三氟乙酸盐。mp 204.3～205.1 ℃。纯

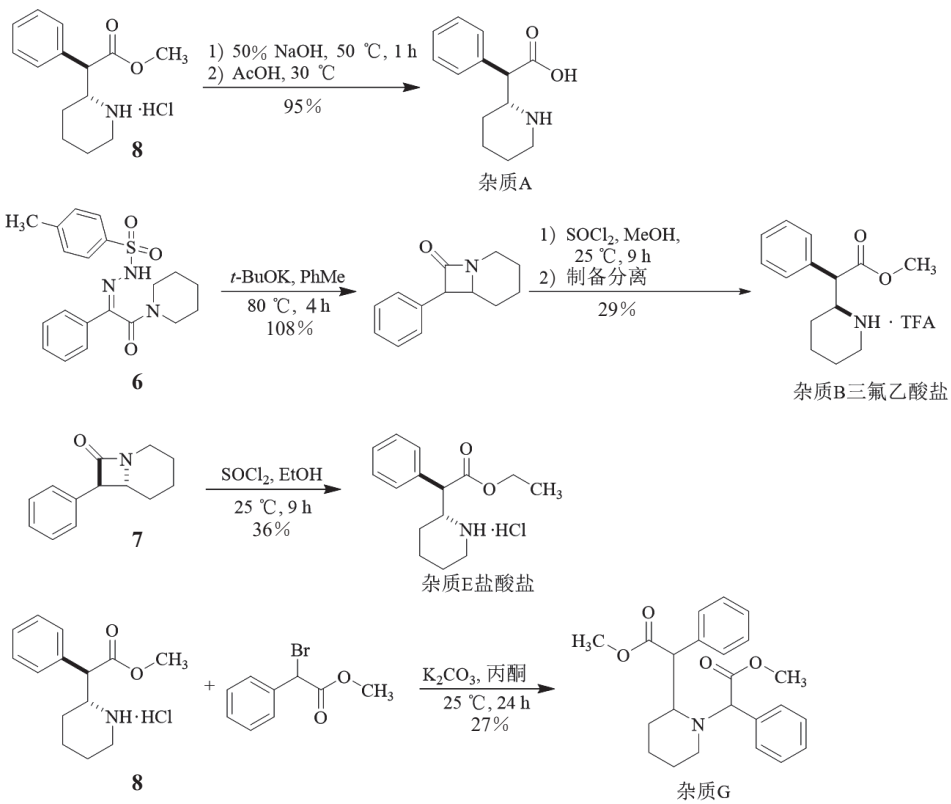


图 5　杂质 A、B、E、G 的合成路线

Fig.5　The Synthetic Routes of Impurities A, B, E and G

度 98.58％（HPLC 归一化法，条件同杂质 A；与 **1** 的相对保留时间为 0.80）。^{1}H NMR（400 MHz, CH_3OH-d_4）δ: 7.39 ～ 7.48（m, 5H）, 3.96（d, *J*=9.3 Hz, 1H）, 3.78（dd, *J*=6.7、4.2 Hz, 1H）, 3.69（s, 3H）, 3.30（ddt, *J*=8.3、4.2、1.9 Hz, 1H）, 2.92 ～ 3.02（m, 1H）, 2.05 ～ 2.12（m, 1H）, 1.83 ～ 1.96（m, 2H）, 1.59 ～ 1.76（m, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, MeOD）δ: 172.59, 134.01, 130.74, 130.23, 130.04, 59.64, 59.55, 55.90, 53.15, 47.11, 47.01, 28.74, 23.28, 23.01；MS（*m*/*z*）: 234.15［M+H］$^+$。

（±）-*threo*-2- 苯基 -2-（2'- 哌啶）乙酸乙酯盐酸盐（杂质 E 盐酸盐）

将乙醇（5 mL）、**7**（5.00 g，2.41 mmol，参考文献[6] 自制）加至 25 mL 反应瓶中，缓慢滴加 DMSO（2.10 mL，2.89 mmol），于 25 ℃反应 9 h。反应液减压浓缩，将甲苯（40 mL）加至剩余物中，于 80 ℃打浆 0.5 h，过滤，滤饼经甲苯洗涤，于 55 ℃减压干燥 4 h 后，得到白色粉末状固体（1.81 g，36.2％），即杂质 E 的盐酸盐。mp 210.0 ～ 211.1 ℃。纯度 96.61％（HPLC 归一化法，条件同杂质 A；与 **1** 的相对保留时间为 1.19）。^{1}H NMR（400 MHz, CH_3OH-d_4）δ: 7.34 ～ 7.43（m, 3H）, 7.29 ～ 7.33（m, 2H）, 4.15 ～ 4.26（m, 2H）, 3.91（d, *J*=9.9 Hz, 1H）, 3.82（ddd, *J*=11.0、9.8、2.9 Hz, 1H）, 3.45（ddt, *J*=12.9、4.3、2.3 Hz, 1H）, 3.11（td, *J*=12.7、3.4 Hz, 1H）, 1.88（dtd, *J*=14.4、3.2、1.7 Hz, 1H）, 1.68 ～ 1.84（m, 2H）, 1.37 ～ 1.55（m, 3H）, 1.16（t, *J*=7.1 Hz, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, MeOD）δ: 172.84, 135.33, 130.40, 129.66, 129.55, 63.06, 59.25, 55.43, 46.67, 27.69, 23.35, 22.80, 14.18；MS（*m*/*z*）: 248.16［M+H］$^+$。

2,2'-（哌啶 -1,2- 二基）双（2- 苯乙酸甲酯）（杂质 G）

将丙酮（100 mL）、**8**（5.0 g，18.5 mmol，参考文献[6] 自制）、碳酸钾（12.8 g，92.7 mmol）加至 250 mL 反应瓶中，搅拌 10 min，加入 2- 溴代扁桃酸甲酯（5.00 g，22.2 mmol，北京华威锐科化工有限公司），于 25 ℃反应 24 h；然后过滤，反应液减压浓缩得到黄色油状物，经过 2 次柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1）］分离、纯化，得绿色油状物；将石油醚（5 mL）和乙酸乙酯（5 mL）加至绿色油状物中，超声搅拌 0.5 h，析出白色固体，过滤，滤饼于 55 ℃减压燥 4 h，得白色固体（1.955 g，27.6％），即杂质 G。mp 117.9 ～ 119.9 ℃。纯度 95.33％（HPLC 归一化法，条件同杂质 A；4 对对映异构体与 **1** 的相对保留时间为 2.07、2.08、2.48、2.55）。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 7.31 ～ 7.43（m, 2H）, 7.25（ttd, *J*=12.0、9.7、9.0、6.9 Hz, 4H）, 7.04 ～ 7.19（m, 3H）, 6.81 ～ 7.00（m, 1H）, 4.45 ～ 4.80（m, 1H）, 4.13 ～ 4.34（m, 1H）, 3.45 ～ 3.70（m, 6H）, 3.22 ～ 3.45（m, 1H）, 2.22 ～ 3.17（m, 2H）, 1.19 ～ 1.74（m, 5H）, 0.77 ～ 1.19（m, 1H）；MS（*m*/*z*）: 382.20［M+H］$^+$。

（*E*）-1-（苯乙二酮）哌啶对甲苯磺酰肼（杂质 α）

取中间体 **6** 母液（100 mL），减压浓缩至 50 mL，母液中析出固体（其中仍有少量中间体 **6**）；过滤，滤液继续减压浓缩至 25 mL，析出固体，过滤，滤饼即杂质 α 粗品（10.00 g）。将甲醇（25 mL）和杂质 α 粗品（10.00 g）加至 50 mL 反应瓶中，于 60 ℃打浆 0.5 h，过滤，滤饼经甲醇洗涤，于 55 ℃减压干燥 4 h 后，得白色晶体（8.93 g，89.3％），即杂质 α。mp 198.0 ～ 199.5 ℃。纯度 99.68％［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters Symmetry C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，3.5 mm）；流动相 A 为 0.1％磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—8 min，A 85％—50％；8—20 min，A 50％；20—20.1 min，A 50％—85％；20.1—25 min，A 85％）；流速 1.8 mL/min；检测波长 235 nm；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。与 **6** 的相对保留时间为 0.83］。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 8.39（s, 1H）, 7.80 ～ 7.88（m, 2H）, 7.54 ～ 7.62（m, 2H）, 7.37（td, *J*=4.8、2.4 Hz, 3H）, 7.24（d, *J*=8.1 Hz, 2H）, 3.68（t, *J*=5.2 Hz, 2H）, 3.14 ～ 3.21（m, 2H）, 2.36（s, 3H）, 1.63（qt, *J*=6.2、3.1 Hz, 4H）, 1.43（q, *J*=5.7 Hz, 2H）；MS（*m*/*z*）: 386.15［M+H］$^+$。

2,2'-（肼 -1,2- 二亚基）双［2- 苯基 -1-（哌啶 -1- 基）乙烷 -1- 酮］（杂质 β）

取中间体 **8** 母液（100 mL），减压浓缩至 50 mL，

母液中析出固体，过滤，滤饼即杂质β粗品 (5.98 g)。将甲醇 (25 mL) 和杂质β粗品 (5.98 g) 加至 10 mL 反应瓶中，于 60 ℃打浆 0.5 h，过滤，滤饼经甲醇洗涤，于 55 ℃减压干燥 4 h 后，得黄色粉末状固体 (4.35 g，72.7%)，即杂质β。mp 231.2 ～ 232.4 ℃。纯度 99.06%［HPLC 归一化法：色谱柱 NanoChrom ChromCore AR C_{18} 柱 (4.6 mm ×250 mm，5 μm)，流动相 A 为 10 mmol/L 辛烷磺酸钠一水合物水溶液 (每 1 L 加入三乙胺 1 mL，用磷酸调至 pH 2.7±0.1)，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—30 min，A 72 %；30—65 min，A 72 % —50 %；65—85 min，A 50 %；85—85.1 min，A 50%—30%；85.1—92 min，A 30%；92—92.1 min，A 30 % —72 %；92.1—100 min，72 %)；检测波长 220 nm；柱温 45 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 5 μL。与 **7** 的相对保留时间为 2.43］。^{1}H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ: 7.79 ～ 7.91 (m, 2H), 7.25 ～ 7.50 (m, 3H), 3.84 (ddd, *J*=13.1、6.6、4.2 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J*=13.1、7.1、3.8 Hz, 1H), 3.32 (ddd, *J*=13.3、7.3、3.3 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J*=13.4、7.2、3.9 Hz, 1H), 1.63 (th, *J*=22.9、6.0、5.1 Hz, 5H), 1.38 (ddp, *J*=11.9、7.8、4.3 Hz, 1H)；^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 165.05, 164.89, 164.80, 164.00, 132.43, 131.80, 131.69, 128.88, 128.16, 127.99, 47.32, 47.17, 41.84, 26.27, 26.17, 25.83, 24.58；MS (*m*/*z*): 431.24［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ THAPAR A, COOPER M. Attention deficit hyperactivity disorder［J］. *Lancet*, 2016, **387**(10024): 1240-1250.

［2］ REIFF M I, STEIN M T. Attention-deficit/hyperactivity disorder evaluation and diagnosis: a practical approach in office practice［J］. *Pediatr Clin North Am*, 2003, **50**(5): 1019-1048.

［3］ NAZAROVA V A, SOKOLOV A V, CHUBAREV V N, *et al*. Treatment of ADHD: drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials［J］. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1066988.

［4］ 司晓菲, 孙　昱, 李艳杰, 等. 哌甲酯类药品治疗注意缺陷多动障碍药学研究的一般考虑［J］. 药物评价研究, 2022, **45**(4): 611-617.

［5］ 张福利, 张　杰, 杨哲洲, 等. 一种盐酸右哌甲酯的制备方法: 中国, 107325039A［P］. 2017-11-07.

［6］ 张　杰, 陈灵灵, 张　林, 等. 盐酸右哌甲酯的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(8): 973-976.

［7］ JEFFREY M A, KEIM L, HANK F K, *et al*. A stereoselective synthesis of *dl-threo*-methylphenidate: preparation and biological evaluation of novel analogues［J］. *J Org Chem*, 1998, **63**(26): 9628-9629.