

本文引用: 张 坤, 周跃辉, 张喜利, 刘文龙. 盐酸胺碘酮 5 种杂质的合成优化及其在质量控制中的应用[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46 (6): 1121-1128.

盐酸胺碘酮 5 种杂质的合成优化及其在质量控制中的应用

张 坤^{1,2}, 周跃辉², 张喜利^{1,3,4}, 刘文龙^{1,3,4*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南复瑞生物医药技术有限责任公司, 湖南 湘潭 411228; 3. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208; 4. 长沙市中药质量系统评控与精准用药技术创新中心, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕 **目的** 定向合成盐酸胺碘酮 5 种主要杂质(A、C、D、E、F)并优化合成工艺, 制备高纯度杂质对照品, 为盐酸胺碘酮原料药的质量控制提供物质支撑。**方法** 结合盐酸胺碘酮合成工艺, 分析杂质来源与结构特征, 设计并优化各杂质的合成路线。杂质 A 和 C 分别以对应的羟基苯甲酮衍生物与二乙氨基氯乙烷盐酸盐经 O-烷基化反应制备; 杂质 D 和 F 通过(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮选择性碘化反应合成; 杂质 E 由 2-丁基苯并呋喃与对甲氧基苯甲酰氯的 Friedel-Crafts 酰基化、脱甲基反应制得。采用 ¹H-NMR、HPLC-MS 进行结构确证, HPLC 法测定产物纯度。采用 HPLC 法对盐酸胺碘酮的杂质限度检测开展方法学验证。**结果** 5 种杂质均成功合成, 结构经波谱数据确证无误, 产物纯度均>91%, 符合杂质对照品使用要求; 优化后合成路线收率提升、纯化工艺简便, 可实现规模化制备。依据国内外药典标准制定杂质放行限度, 建立的检测方法经验证可靠, 3 批原料药样品杂质指标均符合规定。**结论** 本研究为盐酸胺碘酮原料药的有关物质检查与质量标准的提升提供了物质基础。通过对合成路线的优化与纯化方法的改进, 提升了杂质对照品的可及性, 为原料药的质量控制实践提供了直接支撑。

〔关键词〕 盐酸胺碘酮; 杂质; 合成; 质量标准; 一致性评价

〔中图分类号〕 R284.3

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.06.004

Synthesis optimization of five impurities of amiodarone hydrochloride and their application in quality control

ZHANG Kun^{1,2}, ZHOU Yuehui², ZHANG Xili^{1,3,4}, LIU Wenlong^{1,3,4*}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Furui Biopharma Technology Co., Ltd., Xiangtan, Hunan 411228, China; 3. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation for Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. Changsha Technology Innovation Center of Quality System Evaluation and Control of Chinese Medicine and Precision Medication, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 **Objective** To conduct targeted synthesis of five major impurities (A, C, D, E, and F) of amiodarone hydrochloride and optimize their synthetic processes, so as to prepare high-purity impurity reference standards and provide a material basis for the quality control of amiodarone hydrochloride active pharmaceutical ingredient (API). **Methods** Based on the synthetic route of amiodarone hydrochloride, the sources and structural characteristics of the impurities were analyzed, and the synthetic routes for each impurity were designed and optimized. Impurities A and C were respectively prepared from the corresponding hydroxybenzophenone derivatives and 2-(diethylamino)ethyl chloride hydrochloride via O-alkylation. Impurities D and F were synthesized by selective iodination reaction of (2-butyl-1-benzofuran-3-yl) (4-hydroxyphenyl) methanone. Impurity E was obtained

〔收稿日期〕 2026-01-27

〔基金项目〕 湖南省卫生健康高层次人才重大科研专项(R2023139); 湖南省教育厅科研重点项目(25A0275); 衡阳市科技创新重点研发项目(202550028002); 中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地开放基金项目(25PTKF1004)。

〔通信作者〕 * 刘文龙, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: dragon5240@126.com。

from 2-butylbenzofuran and p-methoxybenzoyl chloride through Friedel-Crafts acylation followed by demethylation. The structures were confirmed by ^1H -NMR and HPLC-MS, and the product purities were determined by HPLC. Method validation was performed for the impurity limit test of amiodarone hydrochloride using HPLC with the following conditions. **Results** All five impurities were successfully synthesized, and their structures were confirmed by spectroscopic data. The product purities were all higher than 91%, meeting the requirements for impurity reference standards. The optimized synthesis routes improved yields and simplified purification processes, enabling large-scale preparation. The acceptance criteria for impurities were established according to domestic and international pharmacopoeial standards, and the developed analytical method was verified to be reliable. The impurity profiles of three batches of the API samples all complied with the specifications. **Conclusion** This study provides a material foundation for the related substances testing and quality standard improvement of amiodarone hydrochloride API. Through the optimization of synthetic routes and purification methods, the accessibility of impurity reference standards has been enhanced, providing direct support for quality control of API.

[**Keywords**] amiodarone hydrochloride; impurities; synthesis; quality standards; consistency evaluation

盐酸胺碘酮是一种抗心律失常药,1962年由比利时 Labaz 实验室(后被赛诺菲收购)被首次合成,1966年12月首次在法国获批上市。起初作为血管扩张剂用于治疗心绞痛,随后发现其有很强的抗心律失常特性,于20世纪70年代末开始应用于心律失常的治疗^[1]。盐酸胺碘酮属于Ⅲ类抗心律失常药物,其作用以Ⅲ类抗心律失常效应为主,同时兼具Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ类药物的抗心律失常活性,是一种广谱抗心律失常药。其主要电生理效应是延长各部位心肌组织的动作电位及有效不应期,有利于消除折返激动^[2]。由于存在甲状腺功能异常、肺部纤维化等多种不良反应,直到1990年后大量临床试验结果公布,才肯定了盐酸胺碘酮在防治心房颤动(atrial fibrillation, AF)、室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)、心室颤动(ventricular fibrillation, VF)中的价值^[3]。盐酸胺碘酮的特点为半衰期长,个体差异明显,范围在14~28 d,长期服药后可达20~100 d,停药后半年仍可测出血药浓度,故服药次数少,同时该药治疗指数大,抗心律失常谱广,已在全球120多个国家获批用于治疗心律失常^[4]。

原料药复杂的合成路线易导致终产物中可能残留多种工艺杂质;同时,药物分子结构中的碘原子、醚键及酮基等基团,也使其在储存过程中易生成降解杂质^[5]。《美国药典》第40版中收录了盐酸胺碘酮的7个相关杂质(A~G),然而,除杂质B与G外,其余杂质的标准品均难以通过商业化渠道获取,这在一定程度上限制了原料药的质量研究与质量控制工作。尽管已有专利或文献报道了部分杂质(C、D、E、F、G)的合成方法^[6-9],但这些杂质的合成路线、纯化方法及制备成本仍存在优化空间。

本研究结合湖南复瑞生物医药技术有限责任公司盐酸胺碘酮工业化合成路线,明确5种关键杂质(A、C、D、E、F)的来源归属,系统优化各杂质的合

成、反应条件及纯化工艺,制备高纯度杂质对照品;同时参照多国药典建立杂质检测方法放行标准,并完成方法学验证,旨在为盐酸胺碘酮原料药的质量控制、一致性评价提供实物对照与技术支撑。盐酸胺碘酮的合成路线如图1所示,盐酸胺碘酮杂质(A、C、D、E、F)的结构式如图2所示。

1 杂质来源及归属

杂质A,化学名为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)[4-[2-(二乙氨基)乙氧基]苯基]甲酮,该杂质为主合成路线O-烷基化步骤中,中间体(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮与二乙氨基氯乙烷盐酸盐发生反应生成的去碘类似物副产物,归属为工艺杂质。

杂质C,化学名为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)[4-(2-二乙氨基乙氧基)-3-碘苯基]甲酮,来源于盐酸胺碘酮合成过程中的中间体(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3,5-二碘苯基)甲酮的中间态(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮的衍生产物,或者由盐酸胺碘酮经光降解产生,归属为工艺杂质和降解杂质。

杂质D,化学名为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3,5-二碘苯基)甲酮,来源于盐酸胺碘酮合成过程中的中间体残留,或者由盐酸胺碘酮经高温降解产生^[5,10],归属为工艺杂质和降解杂质。

杂质E,化学名为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮,来源于盐酸胺碘酮合成过程中的中间体残留,或者由盐酸胺碘酮经高温降解产生^[5],归属为工艺杂质和降解杂质。

杂质F,化学名为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮,来源于盐酸胺碘酮合成过程中的中间体(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3,5-二碘苯基)甲酮的中间态(2-丁基-1-苯并呋喃-

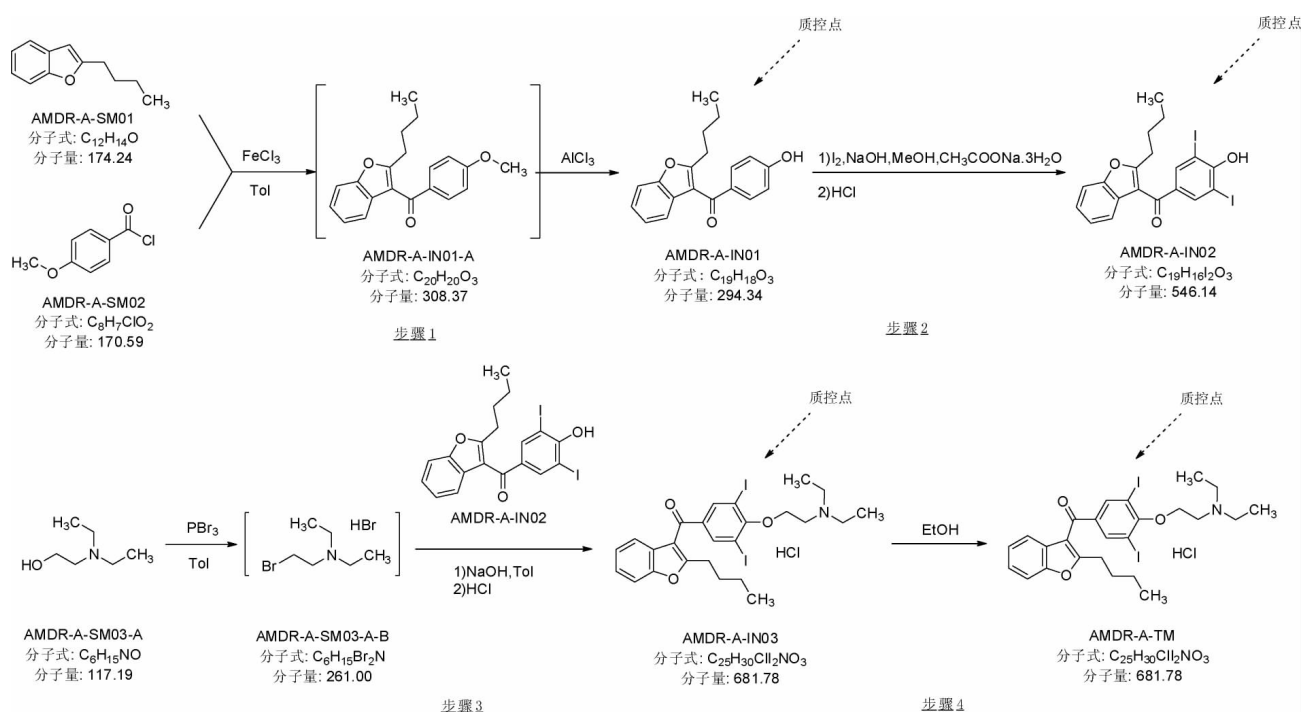


图1 盐酸胺碘酮的合成路线

Fig.1 Synthetic route of amiodarone hydrochloride

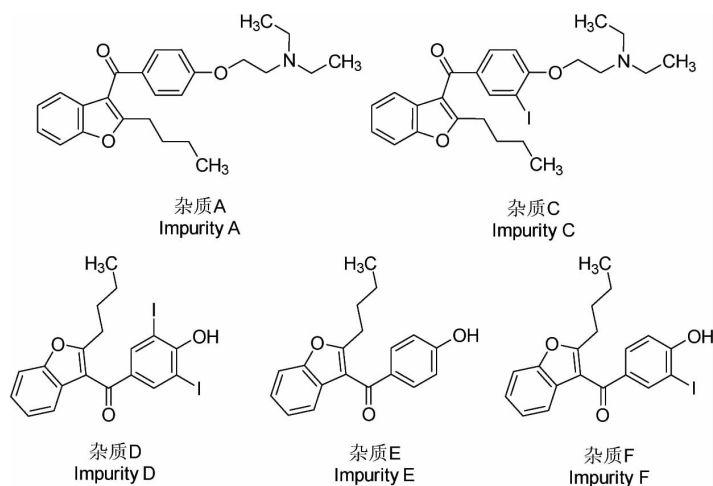


图2 盐酸胺碘酮杂质(A、C、D、E、F)的结构式

Fig.2 Structures of impurities A, C, D, E, and F of amiodarone hydrochloride

3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮,归属为工艺杂质^[6]。

2 杂质合成路线

因盐酸胺碘酮原料及中间体结构较复杂,具有反应位点多、区域选择性不佳的特点,易发生副反应产生多种杂质,导致杂质的直接分离纯化较为困难,少数难获得的杂质需要通过制备液相色谱从反应液中分离,所得产物量少且损耗大,难以满足质量研究及工业化生产中大量制备杂质标准品的需求。本文以廉价易得的2-丁基苯并呋喃及对甲氧基苯甲酰氯为原料,参考部分已有合成路线^[7,9,11],并对反应条

件和纯化工艺进行了优化,旨在简化操作、提高产率与纯度。参考相关工艺优化思路,采用较短的工艺步骤,合成了上述杂质A、C、D、E、F,同时采用析晶法对粗品进行重结晶,替代繁琐的柱色谱纯化方法,最终可使产物纯度 $\geq 91\%$,总收率得到显著提升,以更简单和廉价的方法得到高纯度产物^[12-13]。

杂质A的合成路线如图3所示,以(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮及二乙氨基氯乙烷盐酸盐为原料,经亲核取代反应制得。(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮分子中唯一的酚羟基在强碱性条件下,具有较强的亲核性,对

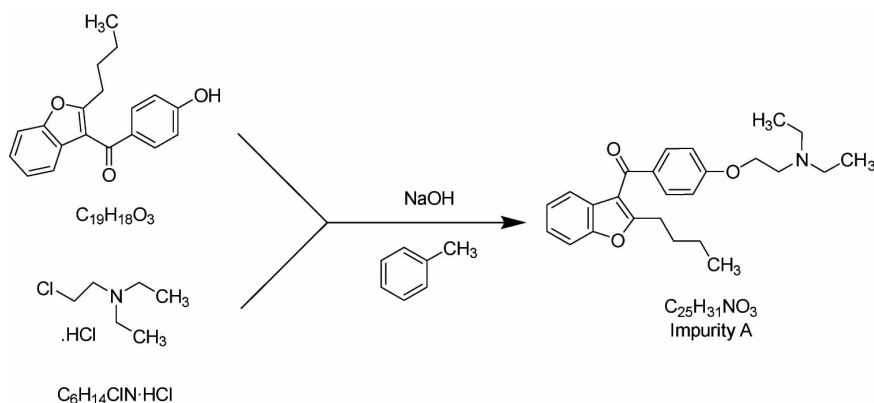


图 3 杂质 A 的合成路线

Fig.3 Synthetic route of impurity A

二乙氨基氯乙烷盐酸盐中的氯甲基碳原子发生 SN_2 亲核取代反应,形成醚键得到杂质 A。采用甲苯-水两相体系,通过加入相转移催化剂促进反应。优化了后处理纯化步骤,通过酸碱萃取有效去除未反应的原料及副产物,最终通过结晶获得高纯度产品。

杂质 C 的合成路线如图 4 所示,以(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮为原料,与二乙氨基氯乙烷盐酸盐为原料,经亲核取代反应制得目标产物。反应机理与杂质 A 的合成相同,在强碱性条件下(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮分子中的酚氧负离子对卤代烷发生 SN_2 亲核取代反应。粗品纯化阶段,采用硅胶柱层析(洗脱

剂:乙酸乙酯/正庚烷=1:6)替代制备液相色谱,更适合大规模制备,降低了纯化成本^[7,12]。

杂质 D 的合成路线如图 5 所示,以(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮为原料,在碱性条件下与碘发生亲电芳香取代反应制得。在碱(NaOH)和氧化剂(I_2/CH_3COONa 体系)共同作用下,体系中原位生成亲电性碘正离子(I^+),由于酚羟基为强活化基团,碘正离子优先进攻其邻位的两个等价位点,经二次亲电取代反应生成 3,5-二碘产物。通过精准控制碘的投料当量、加料速率与反应温度,可有效抑制过度碘化及其他副反应的发生,进而提升反应的选择性与收率^[14]。

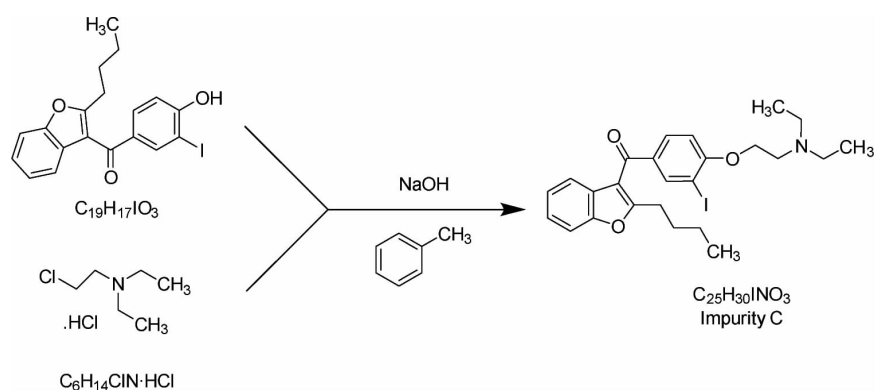


图 4 杂质 C 的合成路线

Fig.4 Synthetic route of impurity C

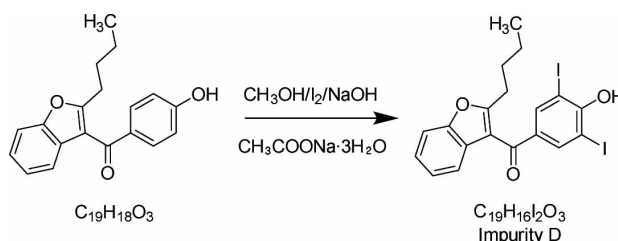


图 5 杂质 D 的合成路线

Fig.5 Synthetic route of impurity D

杂质 E 的合成路线如图 6 所示,以 2-丁基苯并呋喃与对甲氧基苯甲酰氯为起始原料,经 Friedel-Crafts 酰基化及后续脱甲基两步串联反应制得。酰氯在三氯化铁的催化下,与苯并呋喃环进行亲电取代反应生成(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮,该产物中的甲基芳醚在三氯化铝的作用下发生去甲基化反应^[13]。通过优化催化剂用量和反应后处理,实现了杂质 E 的高效、高纯度制备。

杂质 F 的合成路线如图 7 所示,以(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮为原料,经特异性取代反应制得。(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的酚羟基邻位较易发生亲电取代反应,在碱性环境中,通过控制碘的投料当量与反应时长,可选择性取代酚羟基邻位的一个氢原子。该合成方法通过精确控制反应物的比例和淬灭时机,有效抑制了双碘化杂质 D 的生成,显著提高了杂质 F 的选择性和收率^[6]。

3 合成实验与结构确证

3.1 药品与试剂

甲苯(分析纯,批号:20210812)、甲醇(分析纯,批号:20211011)、乙醇(分析纯,批号:20210211)、结晶醋酸钠(分析纯,批号:20210104)均购自天津市富宇精细化工有限公司;氢氧化钠(分析纯,批号:

20210407)、三氯化铁(分析纯,批号:20201202)、三氯化铝(分析纯,批号:20210108)均购自天津市大茂化学试剂厂;碘(分析纯,批号:C18137102,上海麦克林生化科技股份有限公司);2-丁基苯并呋喃(工业级,杭州福斯特药业有限公司,批号:BBFN211201);对甲氧基苯甲酰氯[工业级,贝利科技(重庆)有限公司,批号:210502];(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮(工业级,批号:220101)、(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮(工业级,批号:220101)均由湖南复瑞生物医药技术有限公司自制。

3.2 仪器

500 MHz 核磁共振波谱仪(Bruker,型号:AVANCE NEO 500),高效液相色谱仪(Agilent,型号:1260 II),液质联用仪(Agilent,型号:1260 Infinity II-6125),常规玻璃反应瓶,温控搅拌装置,真空干燥箱等。

3.3 杂质 A 的合成与结构确证

在 500 mL 反应瓶中加入甲苯 120 mL、水 55 mL、(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮 20.06 g、二乙氨基氯乙烷盐酸盐 13.16 g,搅拌均匀后,加入氢氧化钠 7.40 g,升温至 80~90 °C 反应 8~10 h(TLC 监控反应终点)。反应完成后,分液,将有机相用盐酸调节至 pH 值为 2~3,减压浓缩。向浓缩物中加入乙醇 50 mL,搅拌使溶解,冷却后无固体析

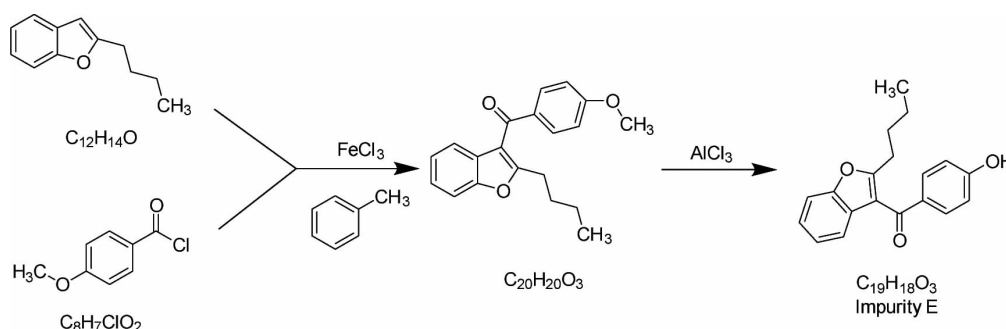


图 6 杂质 E 的合成路线

Fig.6 Synthetic route of impurity E

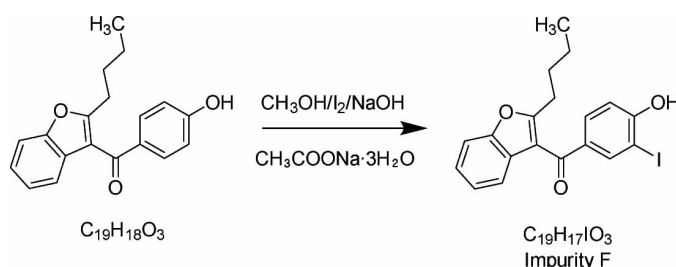


图 7 杂质 F 的合成路线

Fig.7 Synthetic route of impurity F

出。加入甲苯使体系总体积至 80 mL,加热至回流状态,除水 40~60 min,除水完成后,加入正己烷 25 mL 搅拌 15 min,分液,收集下层浓缩液,少量多次加入甲醇并搅拌以促进结晶。所得固液体系用 10% 氢氧化钠水溶液(体积为有机相的 1/3)洗涤,分液,取有机相浓缩,再加入甲苯 50 mL 复溶,用盐酸调节 pH 值至 2~3,减压浓缩至干,得到 14 g 杂质 A,收率 52.3%。杂质 A 性状为白色粉末,通过高效液相色谱检测,其纯度为 99.10%。

MS m/z : 393.8 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 20.4, 6.8 Hz, 4H), 2.55 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

杂质 A 的 1H -NMR 数据与文献报道一致^[15],确证为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)[4-[2-(二乙氨基)乙氧基]苯基]甲酮。

3.4 杂质 C 的合成与结构确证

在 500 mL 反应瓶中加入甲苯 185 mL、水 85 mL、(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮 41.86 g、2-二乙氨基氯乙烷盐酸盐 19.38 g,搅拌均匀后,加入氢氧化钠 10.06 g,升温至 80~90 °C 反应 9~10 h(TLC 监控反应终点)。反应完成后,分液,有机相用等体积蒸馏水洗涤,减压浓缩。浓缩物用无水乙醇 50 mL 溶解,降温至 0~5 °C 结晶,过滤,收集晶体,母液则继续浓缩至干后与晶体合并获得杂质 C 的粗品。将杂质 C 粗品通过硅胶柱层析法进行纯化,洗脱剂为乙酸乙酯-正庚烷(体积比 1:6),得到 33.2 g 杂质 C,收率 64.2%。杂质 C 性状为类白色粉末,通过高效液相色谱检测,其纯度为 91.1%。

MS m/z : 520.0 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21~8.17 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39~7.27 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.65~4.48 (m, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.69 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (m, J = 6.9, 6.4 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.83 (t, J =

7.3 Hz, 3H)。

杂质 C 的 1H -NMR 数据与文献报道一致^[16],确证为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)[4-(2-二乙氨基乙氧基)-3-碘苯基]甲酮。

3.5 杂质 D 的合成与结构确证

在 1000 mL 反应瓶中加入甲醇 203.70 g、(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮 100.12 g、结晶醋酸钠 105.40 g,搅拌均匀后,再加入碘 201.11 g。缓慢滴加 40% 的液碱(由 40.39 g 氢氧化钠和 60.22 g 水配制而成),滴加完毕后,将反应体系升温至 65~75 °C 反应 2~3 h(TLC 监控反应终点)。反应完成后,向体系中加入 31% 的焦亚硫酸钠水溶液 155.71 g 以终止反应。常压蒸馏蒸出甲醇,蒸馏结束后,用盐酸调节 pH 值至 2~3。再加入甲苯 294.11 g 和水 100 mL,加热并搅拌以溶解反应物,分液。有机相依次用水 200 mL、焦亚硫酸钠水溶液(由 5.03 g 焦亚硫酸钠和 106.79 g 水配制而成)以及水 200 mL 进行洗涤。洗涤完毕后,降温至 -10~0 °C 结晶,过滤,干燥后得 152.8 g 杂质 D,收率 82.3%。杂质 D 性状为白色粉末,经高效液相色谱检测,其纯度为 98.70%。

MS m/z : 547.0 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.44 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.33~7.27 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.79~2.69 (m, 2H), 1.66 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (m, J = 7.4 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

杂质 D 的 1H -NMR 数据与文献报道一致^[17],确证为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3,5-二碘苯基)甲酮。

3.6 杂质 E 的合成与结构确证

在 5 L 反应瓶中加入甲苯 2826.22 g,加热至回流状态脱水,脱水完成后降温至 20~30 °C,加入 2-丁基苯并呋喃 501.71 g 和对甲氧基苯甲酰氯 500.04 g,搅拌均匀后分批加入三氯化铁 478.42 g。将反应体系升温至 40~50 °C 反应 2~3 h(HPLC 监控反应终点)。反应完成后,将反应混合物倒入稀盐酸中以终止反应,经过滤、分液后收集有机相。有机相用碳酸钠水溶液(25.42 g 碳酸钠溶解于 1 000 mL 水中)洗涤一次,再用水洗涤两次(每次使用 1 000 mL 水)。洗涤完毕后,将有机相加热至回流状态除水 2 h,除水完成后,降温至 0 °C 以下,加入三氯化铝 740.22 g,控制真空度在 -0.05~0 MPa,温度维持在

80~90 ℃下保温反应 2~3 h(TLC 监控反应终点)。反应完成后,将反应混合物倒入稀盐酸中以终止反应,有机相用水洗涤三次(每次使用 1 000 mL 水)。洗涤完毕后,降温至-10~0 ℃结晶,过滤,干燥后得到 668.62 g 杂质 E,收率 78.9%。杂质 E 性状为类白色粉末,经 HPLC 检测,其纯度为 99.90%。

MS m/z : 295.0 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.42 (s, 1H), 7.71~7.66 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31~7.26 (m, 1H), 7.24~7.18 (m, 1H), 6.93~6.87 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (m, J = 7.3 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

杂质 E 的 1H -NMR 数据与文献报道一致^[8],确证为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮。

3.7 杂质 F 的合成与结构确证

在 200 mL 反应瓶中加入甲醇 8.63 g、醋酸钠 6.18 g、碘 5.43 g、水 3.13 g 及(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基苯基)甲酮 6.42 g,搅拌均匀后,加热至回流状态。在回流状态下,加入 30%的氢氧化钠溶液 6.47 g,维持回流条件进行保温反应 5~6 h(TLC 监控反应终点)。反应完成后,常压蒸馏蒸出甲醇,蒸馏结束后,向反应体系中加入甲苯 60 mL 和盐酸 15 mL,升温至 80~90 ℃使物料溶解。分液,有机相用水 150 mL 洗涤一次。洗涤完毕后,将有机相减压浓缩,除去部分甲苯后,降温至 0~5 ℃结晶,过滤,干燥后得 6.76 g 杂质 F,收率 73.1%。杂质 F 性状为白色粉末,经高效液相色谱检测,其纯度为 100.00%。

MS m/z : 419.0 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.35 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (m, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (m, J = 7.3 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

杂质 F 的 1H -NMR 数据与文献报道一致^[19],确证为(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮。

4 在质量控制中的应用

4.1 杂质限度标准制定

通过查阅盐酸胺碘酮国内外相关文献,对比分

析了《中华人民共和国药典》《美国药典》《日本药典》《英国药典》《欧洲药典》对相关杂质收载情况^[20-24],其中《美国药典》《英国药典》《欧洲药典》中,杂质 A、C、D、E、F 的限度要求均为 0.2%。在此基础上,本研究最终确定了盐酸胺碘酮原料药成品中杂质(A、C、D、E、F)的放行标准。

4.2 检测方法学验证

4.2.1 药品与试剂 冰醋酸、氢氧化钠、盐酸、30%过氧化氢均为分析纯,购自天津市大茂化学试剂厂;乙腈、甲醇均为色谱纯,购自美国 Tedia 公司。

4.2.2 仪器 高效液相色谱仪(Agilent 1260 Infinity II,美国安捷伦科技有限公司);电子天平(Sartorius,精度 0.01 mg,德国赛多利斯公司);pH 计(雷磁,上海仪电科学仪器股份有限公司)。

4.2.3 色谱条件 色谱柱:Agilent ZORBAX Eclipse XDB C_{18} 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:pH 4.9 冰醋酸缓冲液-甲醇-乙腈(30:30:40);稀释剂:乙腈-水(1:1);检测波长:240 nm;柱温:30 ℃;流速:1.5 mL/min;进样量:10 μ L。

4.2.4 溶液制备 取杂质 A 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加稀释剂溶解并定容主刻度,摇匀,即得对照品储备液。取对照品贮备液 1 mL,置 50 mL 量瓶中,加稀释剂定容,摇匀,即得杂质 A 对照品溶液。杂质 C、D、E、F 对照品溶液的制备方法与杂质 A 对照品溶液一致。取盐酸胺碘酮 10 mg,精密称定,置 10 mL 量瓶中,加稀释剂定容,摇匀,即得供试品溶液。

本研究从系统适用性、专属性、进样精密度、定量限及检测限、线性、重复性、中间精密度、准确度、溶液稳定性、耐用性等方面对检测方法开展了分析方法验证,依据分析方法验证结果,该检测方法在拟定的色谱条件下可以有效地检测产品的相关杂质,保证数据的可靠性。

4.3 样品检测结果

采用经分析方法验证过的检测方法,对湖南复瑞生物医药技术有限责任公司试制的 3 批次盐酸胺碘酮(批号:220301、220302、220303)的相关杂质开展测定,结果表明各杂质指标均符合放行标准。3 批次盐酸胺碘酮的相关杂质测定结果详见表 1。

5 讨论

本研究成功合成了盐酸胺碘酮的 5 个关键相关杂质(A、C、D、E、F)。合成路线的设计紧密契合主药合成工艺,明确了各杂质的生成来源。

表 1 3 批次盐酸胺碘酮的相关杂质测定结果

Table 1 Determination results of related impurities in three batches of amiodarone hydrochloride

序号	杂质	220301	220302	220303	放行标准
1	杂质 A	ND	ND	ND	≤0.2%
2	杂质 C	0.023%	ND	ND	≤0.2%
3	杂质 D	ND	0.024%	0.051%	≤0.2%
4	杂质 E	ND	ND	ND	≤0.2%
5	杂质 F	ND	ND	ND	≤0.2%

注:ND(not detected)表示未检出。

在合成策略上,对于杂质 A 和 C,本研究采用了简洁高效的 O-烷基化路线,借助两相反应体系对工艺进行优化。对于涉及碘化的杂质 D 和 F,通过精确控制反应物的化学计量与反应条件,分别实现了高选择性的双碘化与单碘化,有效控制了副产物的生成。杂质 E 的合成完整涵盖酰基化与脱甲基两个关键步骤,复现了主药合成路线的核心片段。

在纯化方法上,本研究针对不同杂质的物理化学性质,分别采用了重结晶(杂质 A、D、E、F)和柱层析(杂质 C)等方法,规避了对昂贵且处理量有限的制备液相色谱的依赖,更契合杂质对照品的规模化制备需求。

所有最终产物均通过 ¹H-NMR 和 HPLC-MS 进行了充分的结构确证,其波谱数据与目标结构完全一致,对照品纯度均达到质量控制要求。

综上所述,本研究优化了 5 种杂质的合成路线,实现了高纯度对照品的经济制备,并为盐酸胺碘酮原料药的质量控制提供了可靠的物质基础与技术支持,助力药品一致性评价进程。

参考文献

[1] 郭宗儒. 抗心律失常药胺碘酮的研制[J]. 药学报, 2022, 57(9): 2885-2888.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会, 胺碘酮抗心律失常治疗应用指南工作组. 胺碘酮抗心律失常治疗应用指南(2008)[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(1): 12-24.

[3] Connolly S J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety[J]. Circulation, 1999, 100(19): 2025-2034.

[4] 杨宝峰. 药理学[M]. 改编教学版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 226-227.

[5] 马蔚然, 刘磊, 崔丹阳. 治疗室性早搏的药物盐酸胺碘酮合成

方法综述[J]. 广州化工, 2023, 51(22): 6-9.

[6] 马昌豪, 李明华, 李明杰, 等. 一种盐酸胺碘酮杂质 F 的合成方法及其应用: CN202410489022.2[P]. 2024-08-16.

[7] 王莹国, 石庆然, 陈阳. 一种胺碘酮杂质 C 的合成方法: CN202111660207.8[P]. 2022-06-28.

[8] 郑文金, 田单, 彭捷, 等. 胺碘酮杂质 G 的合成方法及胺碘酮杂质 G 的应用: CN201611151408.4[P]. 2017-05-10.

[9] 冯卫, 叶存飞, 许战锋, 等. 一种盐酸胺碘酮的制备方法: CN202310935860.3[P]. 2023-11-10.

[10] 刘存领, 王飞龙, 侯秋玲, 等. 盐酸胺碘酮合成路线及杂质控制策略分析[J]. 山东化工, 2023, 52(14): 17-19.

[11] 范敏华, 施海峰, 周胜军. 盐酸胺碘酮的制备方法: CN201711472369.2[P]. 2019-07-09.

[12] 梁大成, 刘泽华, 李慧敏. 一种单碘胺碘酮及其制备方法和应用: CN202111032699.6[P]. 2021-11-26.

[13] 陈文斌, 王涛, 盛景新, 等. 一种盐酸胺碘酮的制备方法: CN201910313325.8[P]. 2019-07-09.

[14] 徐云根, 彭司勋, 黄枕亚. 3-取代二碘苯甲酰吡啶衍生物的合成[J]. 中国药科大学学报, 1991, 22(3): 129-132.

[15] Ribeiro A A, Jendrsiak G L. ¹H and ¹³C NMR analyses of amiodarone, desethylamiodarone and desoxoamiodarone[J]. Magnetic Resonance in Chemistry, 1991, 29(5): 482-493.

[16] BenchChem. Independent Verification of the Synthesis of (2-Butylbenzofuran-3-yl) (4-(2-(diethylamino) ethoxy)-3-iodophenyl) methanone[R]. BenchChem Application Note, 2024.

[17] BenchChem. Strategic Isolation and Characterization of Amiodarone Degradation Products[R]. BenchChem Technical Report, 2021.

[18] BenchChem. An In-depth Technical Guide to Amiodarone Impurity E (CAS 52490-15-0)[R]. BenchChem Technical Document, 2026.

[19] BenchChem. Characterization of Amiodarone Impurity F (CAS 147030-50-0)[R]. BenchChem Analytical Note, 2025.

[20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版 二部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1279-1280.

[21] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia[M]. London: The Stationery Office, 2022: 1859-1862.

[22] United States Pharmacopeial Convention. Amiodarone Hydrochloride[M]. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2020: 2278-2282.

[23] European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care. European Pharmacopoeia[M]. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2022: 1942-1944.

[24] Ministry of Health, Labour and Welfare. The Japanese Pharmacopoeia[M]. 18th ed. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2021: 450-451.

(本文编辑 苏维)