

泊沙康唑新异构体杂质分离纯化及其结构表征

王伟¹, 喻承昊¹, 谭艳云^{1*}, 潘远江^{1,2*} (1.杭州泽邦科技有限公司, 杭州 310000; 2.浙江大学化学系, 杭州 310058)

摘要: 目的 对泊沙康唑新发现的同分异构体杂质进行分离纯化及其结构表征。方法 采用半制备液相色谱, 色谱柱为 Luna C₁₈(2)(250 mm×20 mm, 10 μm), 乙腈-0.1% 甲酸水为流动相进行分离纯化, 成功制备了一个新异构体杂质纯品, 利用高效液相色谱质谱联用法与核磁共振波谱法快速鉴定异构体杂质。结果 泊沙康唑新异构体杂质被鉴定为 4-(4-(4-(((3*R*,5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((2*S*,3*S*)-2-羟基戊基-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮), 该杂质为首次鉴定的新化合物。结论 泊沙康唑的新异构体杂质分离纯化及结构确证对该产品的质量控制具有重要意义。

关键词: 泊沙康唑; 异构体杂质; 结构表征

中图分类号: R914.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)20-2799-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20242227

引用本文: 王伟, 喻承昊, 谭艳云, 等. 泊沙康唑新异构体杂质分离纯化及其结构表征[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(20): 2799-2805.

Isolation, Purification and Structural Characterization of New Isomer in Posaconazole

WANG Wei¹, YU Chenghao¹, TAN Yanyun^{1*}, PAN Yuanjiang^{1,2*} (1.Hangzhou Zebon Technology Co., Ltd., Hangzhou 310000, China; 2.Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To isolation, purify and identify the chemical structure of new isomer in posaconazole. **METHODS** The novel isomer of posaconazole was isolated and purified by semi-preparative HPLC, and the column was Luna C₁₈(2) (250 mm×20 mm, 10 μm), and the mixture of acetonitrile-water containing 0.1% formic acid was used as mobile phase and the pure new isomer was successfully obtained. The isomer was quickly identified by LC-MS and NMR techniques. **RESULTS** The novel isomer was identified as 4-(4-(4-(((3*R*,5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)-5-(2,4-difluorophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)phenyl)-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one, and it was identified for the first time. **CONCLUSION** The separation and structural characterization of posaconazole isomer is of great significance to the quality control of posaconazole.

KEYWORDS: posaconazole; isomer; structural characterization

泊沙康唑 (posaconazole) 化学名为 4-(4-(4-(((3*R*,5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((2*S*,3*S*)-2-羟基戊基-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮^[1], 分子式为 C₃₇H₄₂F₂N₈O₄, 相对分子质量为 700.79, 结构通式见图 1。泊沙康唑是由 Schering-Plough 公司研发的新型三唑类抗真菌药物^[2], 具有代谢稳定, 低毒, 生物利用度高, 抗菌范围广等特点^[3]。

按 ICH 指导原则及化学药物杂质研究的技术指导原则药物杂质可分为一般杂质和手性杂质, 一般杂质按照 ICH Q3A 和 Q3B 有关物质进行控制, 手性杂质按照 ICH Q6A 进行控制^[4-7]。但由于

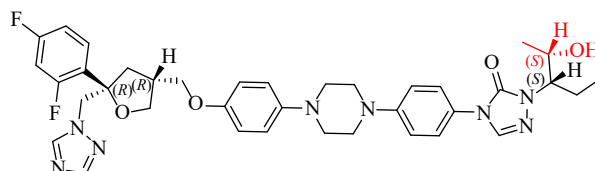


图 1 泊沙康唑结构

Fig. 1 Chemical structure of posaconazole

行业内对手性及手性杂质等概念认识不清, 难免会存在一些不必要的过度研究。

手性又称不对称性, 指分子中不存在对称面、对称轴或对称中心, 在三维空间上不可重叠互成镜像的分子^[8]。严格来说, 手性异构体指互为镜像的对映异构体。有多个手性中心, 不互为镜像能重叠或部分能重叠的异构体称为旋光异构体

作者简介: 王伟, 女, 硕士, 工程师
tanyy@zebon.net.cn 潘远江, 男, 博士, 教授

E-mail: wangw@zebon.net.cn
E-mail: panyuanjiang@zju.edu.cn

*通信作者: 谭艳云, 女, 硕士, 工程师

E-mail:

或非对映异构体^[9]，它们往往具有相同的分子式和相同的原子或官能团连接顺序，仅仅空间排布和取向不同。位置异构体又称为构造异构体，是指分子式相同，分子中原子或官能团连接的次序不同而得到的异构体^[10]。

泊沙康唑是一个具有 4 个手性中心的化合物，现有技术多是采用 1-氯代-2,4-二氟苯乙酮、2-(2,4-二氟苯基) 丙烯醇等小分子经 Sharpless 环氧化、亲核取代、缩合、还原等多步汇聚式反应而得，有的合成步骤多达 21 步，产生的异构体杂质较多^[11]，截至目前，国内外药典均未收录泊沙康唑，相较于其他药典收录产品，该药品质量标准建立尤其是异构体杂质分析方法开发难度有所增加。虽然国内外也有文献报道泊沙康唑异构体杂质分析方法^[12-13]，其大多数为正相手性色谱法，相比于反相色谱法，该方法可优化的流动相、添加剂、色谱柱等条件有限。对于异构体较多的泊沙康唑药品，反相色谱分析方法可筛选的色谱柱、流动相等更多，参照 ICH Q3 有关物质对非对映异构体进行控制，按照 ICH Q6 手性杂质对对映异构体进行控制，可缩短质量标准建立时间。

利用高效液相色谱质谱联用技术，得到需要鉴定的目标杂质与泊沙康唑具有相同的相对分子质量，可知它们为异构体杂质，采用半制备色谱法获得了该杂质纯品，通过核磁共振波谱法对该未知异构体杂质进行结构表征，鉴别为 4-(4-(4-(4-(((3*R*,5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-三唑-1-基) 甲基)-5-(2,4-二氟苯基) 四氢呋喃-3-基) 甲氧基) 苯基) 哌嗪-1-基) 苯基)-1-((2*S*,3*S*)-2-羟基戊基-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮)，其化学结构见图 2。

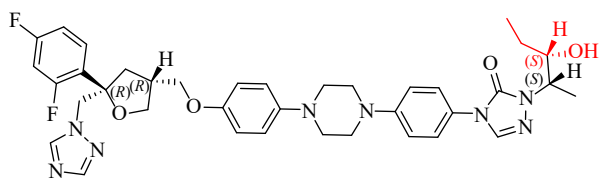


图 2 泊沙康唑新异构体杂质结构

Fig. 2 Chemical Structure of new isomer of posaconazole

1 仪器与试剂

LC-20AT 高效液相色谱仪、LC-20AR 半制备液相色谱仪、AUW120D 型电子分析天平均购自日本岛津公司；分析色谱柱为 ArtChrom WP C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)，半制备色谱柱为 Luna[®] C₁₈(250 mm×20 mm, 10 μm)；1260-6230 LC-TOF

液质联用仪(美国 Agilent 公司)；AVANCE NEO 500 MHz 核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司)；KQ-700E 型超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司)；FD-2 真空冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司)。泊沙康唑样品由浙江奥翔药业股份有限公司提供。

乙腈(色谱纯，诺尔施)、乙腈(分析纯)均购自成都科隆化学品有限公司；甲酸铵(色谱纯，阿拉丁生化科技股份有限公司)；甲酸(分析纯，上海沪试实验室器材股份有限公司)；水为超纯水(电阻率为 18 MΩ·cm)；氘代二甲基亚砜(DMSO-*d*₆，美国 CIL 公司)。

2 方法

2.1 液相色谱-质谱联用(LC-MS)分析方法

采用 ArtChrom WP C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱，流动相为 0.05% 甲酸水(A)-色谱级乙腈(B)，流动相 1:1 等度洗脱，洗脱时间 25 min，流速为 1 mL·min⁻¹，检测波长为 260 nm，柱温为 30 ℃，进样量 10 μL，离子源为 Dual AJS ESI，扫描范围为 100~1 700。

2.2 HPLC 分析方法

2.2.1 样品配制 取 2 mg 泊沙康唑样品于 2 mL 离心管中，加入 1 mL 乙腈，超声溶解，再加水稀释至 2 mL，混匀后待用。

2.2.2 分析条件 色谱柱为 ArtChrom WP C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)，流动相 A 为每升超纯水中加入 50 mmol 甲酸铵溶解混匀，用甲酸调节 pH 至 4.5，流动相 B 为色谱级乙腈，流动相 A 与流动相 B 比例为 1:1，洗脱时间 20 min，流速为 1 mL·min⁻¹，柱温 30 ℃，检测波长为 260 nm，进样量 5 μL。

2.3 杂质分离纯化方法

2.3.1 样品配制 用电子分析天平称取 100 mg 样品于 50 mg 离心管中，加入 10 mL 乙腈，用超声波清洗器超声溶解，再加流动相 A 稀释至 20 mL，混匀后待用。

2.3.2 制备条件 半制备色谱柱为 Luna[®] C₁₈(250 mm×20 mm, 10 μm)，流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A)-分析纯乙腈(B)，流动相 A 与流动相 B 比例为 1:1，洗脱时间 20 min，流速为 20 mL·min⁻¹，柱温 25 ℃，检测波长为 260 nm，进样量 5 mL。

2.4 核磁共振波谱法

称取约 10 mg 分离所得的异构体纯品，溶于 DMSO-*d*₆，采用 BRUKER AVANCE NEO 500 MHz 核磁共振波谱仪测定 ¹H-NMR、¹³C-NMR、DEPT 135°、HSQC、HMBC 和 ¹H-¹H COSY。以四甲基硅烷 (TMS) 内标峰定标 (δH 0.00, δC 0.0)，¹H 和 ¹³C NMR 的工作频率分别为 500.35 和 125.83 MHz，实验温度为 298K，谱宽分别为 10 000.0 和 30 120.5 Hz；无畸变极化转移技术 (DEPT 谱) 的工作频率为 125.82 MHz，谱宽 31 250.0 Hz，脉冲序列为 deptp135°。同核化学位移相关谱 (¹H-¹H COSY)、异核单量子相关谱 (¹H-¹³C HSQC) 和异核多键相关谱 (¹H-¹³C HMBC) 实验分别采用标准脉冲程序。¹H-¹H COSY 的 F2 维 (¹H) 和 F1 维 (¹H) 谱宽均为 6 250.0 Hz，采样数据点阵 *t*₂×*t*₁=1 024×128，累加次数为 1；HSQC 的 F2 维 (¹H) 和 F1 维 (¹³C) 谱宽分别为 6 250.0，和 31 458.9 Hz，采样数据点阵 *t*₂×*t*₁=512×256，累加次数为 4；HMBC 的 F2 维 (¹H) 和 F1 维 (¹³C) 谱宽分别为 6 250.0，和 31 458.9 Hz，采样数据点阵 *t*₂×*t*₁=1 024×128，累加次数为 32；NMR 谱图处理及归属由 ACD/Labs NMR Workbook 完成。

3 结果

3.1 分析结果

3.1.1 液相色谱-质谱联用 经过液相色谱-质谱联用分析，正离子模式下，*m/z* 701.332 8 为 [M+H]⁺、*m/z* 723.314 5 为 [M+Na]⁺、*m/z* 351.171 3 为 [M+2H]²⁺，可知泊沙康唑新异构体杂质与泊沙康唑具有相同的相对分子质量和分子式，均为 C₃₇H₄₂F₂N₈O₄，两者为同分异构体。见 图 3、表 1。

3.1.2 HPLC 结果 按“2.2”项下 HPLC 分析方法，泊沙康唑异构体杂质在该产品中按 HPLC 面积归一法定量，纯度>0.10%(图 4A)，按“2.3”项

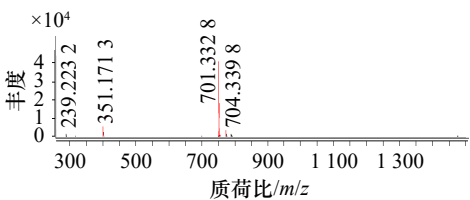


图 3 泊沙康唑新异构体杂质质谱谱图
Fig. 3 MS chromatogram of new isomer in posaconazole

下分离纯化方法连续进样，收集 16 min 左右 (图 5) 目标异构体杂质馏分，用 FD-2 真空冷冻干燥机得到异构体杂质纯品，其 HPLC 归一化纯度>95% (图 4B)，满足杂质对照品纯度要求。

3.1.3 核磁共振波谱法分析 鉴于对映异构体通常都具有相同的理化性质，需要手性试剂或手性柱才能将其分开，而普通 C₁₈ 柱能够将泊沙康唑异构体杂质与主成分泊沙康唑分离，初步倾向于目标杂质与泊沙康唑为位置异构体或非对映异构体，在前期的研究中已经通过定向合成拿到了其他立体异构体，按“2.4”项下核磁共振波谱法采集泊沙康唑与未知异构体杂质核磁共振谱图，仔细分析发现未知异构体杂质的¹H NMR(图 6)与¹³C NMR (图 7)与泊沙康唑极其相似，主要差别在于 C-21、C-23、C-24、C-26、C-54 的 2-羟基戊基-2-基-三唑酮部分有差异，见图 8。使用 ACD/Labs NMR Workbook 软件进行自动谱图归属与结构验证，未知异构体为泊沙康唑在 2-羟基戊基-2-基-三唑酮处的甲基和乙基互换取代基团后的位置异构体，与之前实验现象和猜想均比较吻合，利用 2D NMR 对该结构进行归属，见表 2，确认该未知异构体杂质为 4-(4-(4-(4-(((3*R*,5*R*)-5-((1*H*-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((2*S*,3*S*)-2-羟基戊基-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮)。

4 讨论

非对映异构体一般按 ICH Q3A 和 ICH Q3B^[4-5]

表 1 泊沙康唑异构体杂质质谱结果

Tab. 1 MS result of isomer in posaconazole

化合物名称	分子式	相对分子质量	离子类型	理论 <i>m/z</i>	实测 <i>m/z</i>	质量数偏差
泊沙康唑	C ₃₇ H ₄₂ F ₂ N ₈ O ₄	700.79	[M+H] ⁺	701.337 0	701.334 6	3.42
			[M+Na] ⁺	723.318 9	723.315 2	5.12
			[M+2H] ²⁺	351.172 2	351.172 1	0.28
未知杂质	C ₃₇ H ₄₂ F ₂ N ₈ O ₄	700.79	[M+H] ⁺	701.3370	701.332 8	5.99
			[M+Na] ⁺	723.318 9	723.314 5	6.08
			[M+2H] ²⁺	351.172 2	351.171 3	2.56

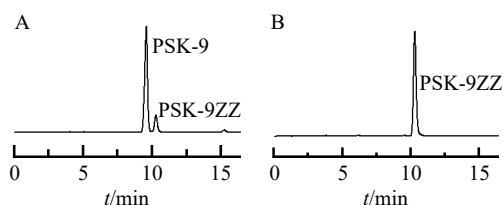


图4 HPLC 图

A-分离前泊沙康唑原料; B-分离后泊沙康唑异构体杂质; PSK-9-泊沙康唑; PSK-9ZZ-异构体杂质。

Fig. 4 HPLC chromatograms

A-raw material of posaconazole before isolation; B-posaconazole isomer impurity after isolation; PSK-9-posaconazole; PSK-9ZZ- isomer impurity.

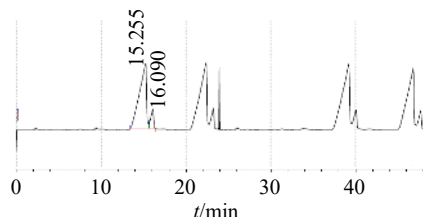


图5 半制备 HPLC 图

Fig. 5 Semi-HPLC chromatogram

有关物质进行控制, 常规十八烷基嵌合的普通色谱柱就能实现分离, 手性杂质即对映异构体杂质参照 ICH Q6A 制定质量标准^[7]。若对非对映异构

体杂质用手性柱分析, 有时很有用, 但也可能会带来过度研究的风险, 尤其类似于本研究中具有 4 个手性中心的泊沙康唑此类药品, 理论上会产生 15 个立体异构体, 文献报道的手性分析方法最多能检出 11~12 个立体异构体杂质^[13-16], 虽然孙井龙等^[17]研究者报道了采用手性色谱柱 Chiral MD(2)-RH 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相为水-乙腈-二乙胺体系对泊沙康唑的 14 个立体异构体和 1 个位置异构体的分析方法, 但该方法实际仅检测出包括泊沙康唑在内的共 7 个峰, 绝大部分非对映异构体杂质实际并未实现分离而合并控制。此外, 泊沙康唑合成工艺相对比较复杂, 涉及的反应中间体比较多, 因此需要研究的异构体也较多^[18-21], 若涉及的异构体特别是位置异构体都用手性方法进行控制, 手性色谱柱的筛选, 流动相及添加剂的筛选相比于常规反相色谱而言显得比较局限, 且非手性杂质采用手性方法控制会带来过度研究的风险, 因此本研究呼吁在建立药品异构体杂质质量标准尤其非对映异构体杂质和位置异构体杂质优先采用非手性柱方法而非正相手

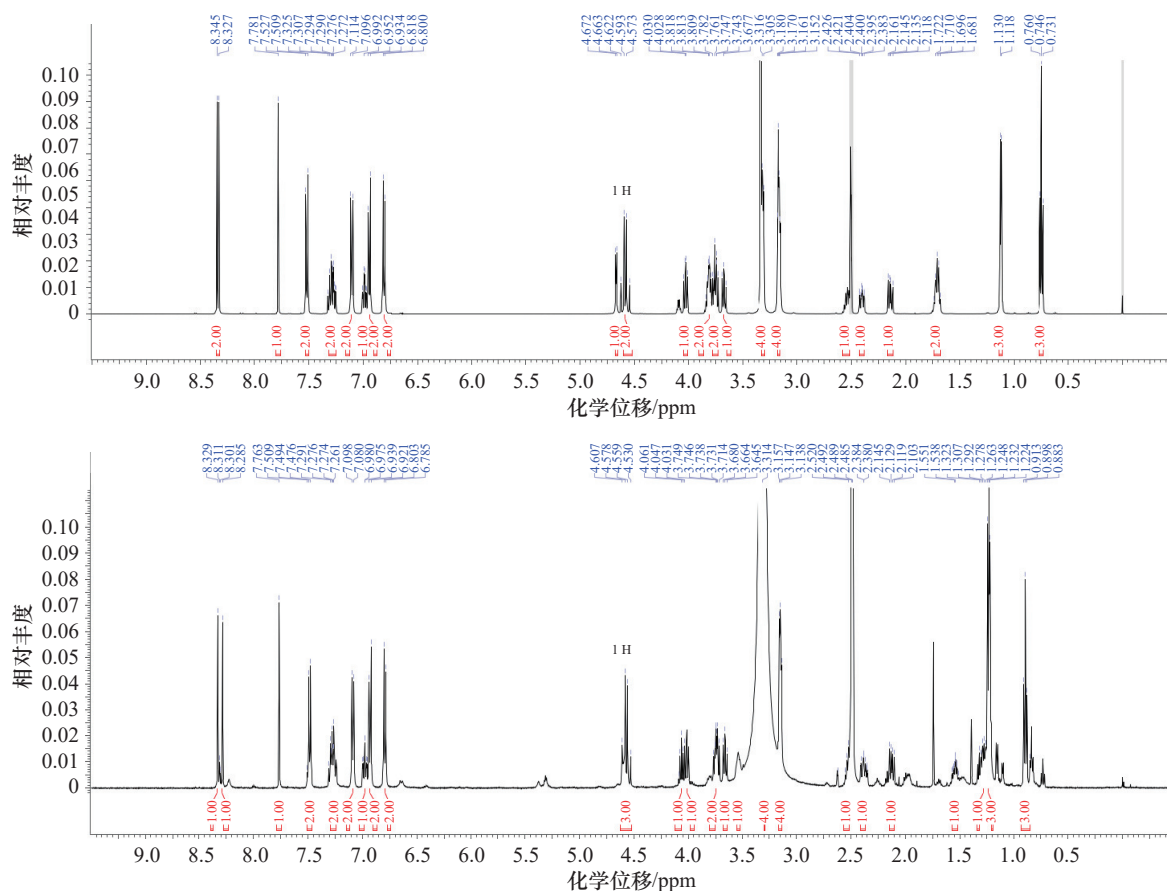


图6 泊沙康唑(上)与异构体杂质(下)的¹H NMR 对比图

Fig. 6 ¹H NMR spectrum of posaconazole(top) and isomeric impurities(bottom)

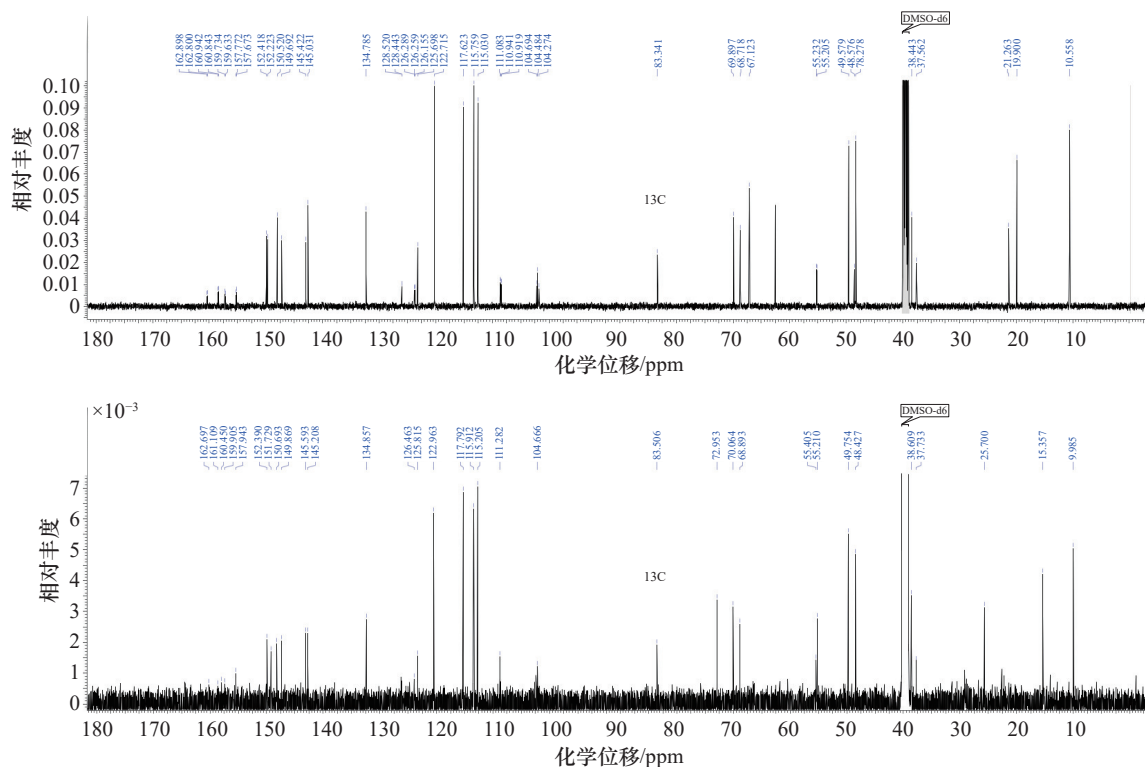


图7 泊沙康唑(上)与异构体杂质(下)的 ^{13}C NMR对比图
Fig. 7 ^{13}C NMR spectrum of posaconazole(top) and new isomer(bottom)

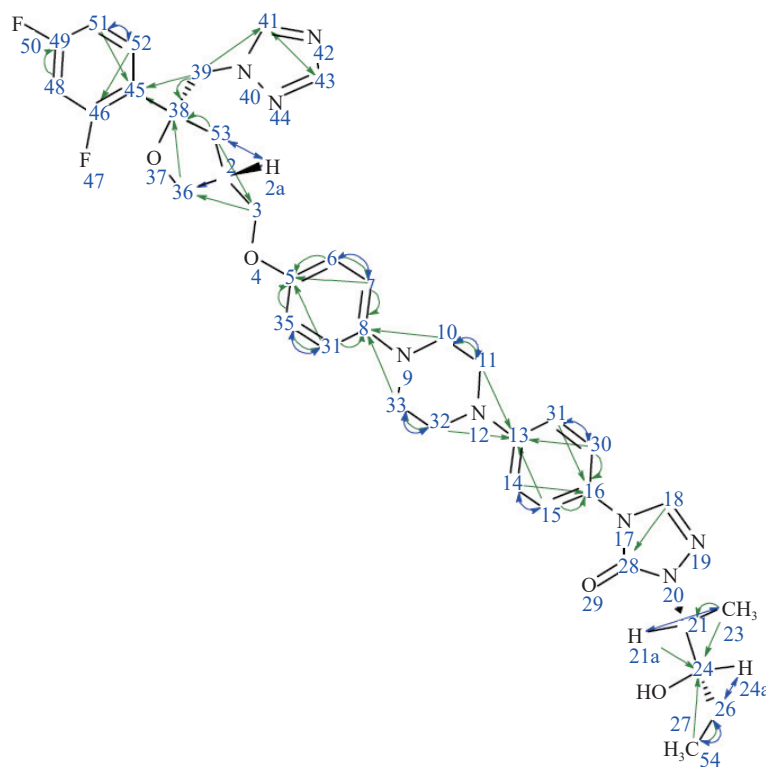


图8 泊沙康唑异构体杂质的 ^1H - ^1H COSY(HH) 以及 HMBC(C $\rightarrow$ H) 相关点
Fig. 8 Key ^1H - ^1H COSY and HMBC(C $\rightarrow$ H) correlations of numbered isomer in posaconazole

性柱方法, 如 Jagadabi 等^[22] 研究者用 BEH phenyl (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱对治疗丙型肝炎

病毒感染药品达卡他韦的 5 个非对映异构体实现分离。

表 2 泊沙康唑异构体杂质核磁归属
Tab. 2 NMR assignments of isomer in posaconazole

¹³ C Range	C Atom#	H Atom#	¹ H Range	H Count	H Multiplicity	COSY	C to H HMBC
161.109	46	—	—	—	—	—	—
159.905	49	—	—	—	—	—	—
152.390	5	—	—	—	—	—	—
151.729	28	—	—	—	—	—	—
150.693	43	43	7.763	1	s	—	41(145.208)
149.869	13	—	—	—	—	—	—
145.593	8	—	—	—	—	—	—
145.208	41	41	8.329	1	s	—	43(150.693)
134.857	18	18	8.285	1	m	—	28(151.729)
126.463	52、45	52	7.291	1	br s	51(6.980-6.975)	46(161.11)
125.815	16	—	—	—	—	—	—
122.963	15、30	15、30	7.509-7.576	2	m	14、31(7.098-7.080)	16(125.815)、13(149.87)
117.792	6、35	6、35	6.939-6.921	2	d(9.00)	7、34(6.803-6.785)	7、34(115.20)、5(152.39)
115.912	14、31	14、31	7.098-7.080	2	d(9.00)	15、30(7.509-7.576)	16(125.815)
115.205	7、34	7、34	6.803-6.785	2	d(9.16)	6、35(6.939-6.921)	8(145.59)、5(152.390)
111.282	51	51	6.980-6.975	1	td(8.51、8.51、2.21)	52(7.291)	45(126.463)
104.666	48	48	7.278	1	m	—	49(159.01)
83.506	38	—	—	—	—	—	—
72.953	24	24a	3.524-3.554	1	m	26(1.268-1.294)	—
70.064	36	36	3.995-4.031	1	m	2a(2.513-2.565)、36(3.717-3.759)	38(83.506)
		—	3.717-3.759	1	m	2a(2.513-2.565)、36(3.995-4.031)	38(83.506)
68.893	3	3	3.645-3.680	1	m	—	—
			3.728-3.769	1	s	—	36(70.064)
55.405	39	39	4.607-4.530	2	m	—	38(83.506)、45(126.463)、41(145.208)
55.210	21	21a	4.033-4.094	1	br t(7.02、7.02)	23(1.231-1.247)	24(72.953)
49.754	10、33	10、33	3.136-3.160	4	m	11、32(3.291-3.295)	11、32(48.427)、8(145.593)
48.427	11、32	11、32	3.291-3.295	4	m	10、33(3.136-3.160)	10、33(49.754)、13(149.869)
38.609	2	2a	2.513-2.565	1	m	53(2.366-2.410)、53(2.101-2.147)、36(3.717-3.759)、36(3.995-4.031)	—
37.733	53	53	2.366-2.410	1	m	53(2.101-2.147)、2a(2.513-2.565)	45(126.463)
			2.101-2.147	1	dd(13.12、8.09)	53(2.366-2.410)、2a(2.513-2.565)	3(68.893)、38(83.506)、45(126.463)
25.700	26	26	1.268-1.294	1	br d(6.87)	54(0.89)、26(1.54)、24a(3.54)	—
			1.515-1.573	1	ddd(13.77、7.36、3.13)	54(0.854-0.936)、26(1.515-1.573)	—
15.357	23	23	1.231-1.247	3	d(7.02)	21a(4.033-4.094)	21(55.210)、24(72.953)
9.985	54	54	0.854-0.936	3	m	26(1.268-1.294)、26(1.515-1.573)	26(25.700)、24(72.953)
—	47	—	—	—	—	—	—
—	50	—	—	—	—	—	—
—	—	27	4.607-4.530	1	br s	—	—

文献报道的异构体杂质多采用正相手性色谱法，此类方法虽然能实现部分杂质分离，但其主要优势为分离手性杂质而非其他异构体杂质，正相色谱所使用流动相多为毒性大成本高的烷烃、

醚类试剂, 手性固定相选择少价格高, 这些均在不同程度上限制了该方法的实际应用和一定程度上增加了药物研发成本^[13-17,23-26]。

本研究采用常规十八烷基嵌合的普通色谱柱为固定相, 较为环保的乙腈-0.1% 甲酸水为流动相成功分离鉴定了 1 个泊沙康唑未知异构体杂质, 该新位置异构体杂质的分离纯化及结构确证对泊沙康唑产品的质量控制具有重要意义。

REFERENCES

- [1] ZHU J J. Quaternary ammonium salt compounds, and preparation method and application thereof: China, CN104974143A[P]. 2015-05-12.
- [2] YING S H. A kind of preparation method of posaconazole: China, CN106749207A[P]. 2016-11-22.
- [3] YUAN J D. Preparation method of novel triazole antifungal drug, CN105622591A[P]. 2014-11-06.
- [4] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q3A(R2) Impurity In New Drug Substances[S]. 2006.
- [5] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q3B(R2) Impurity In New Drug Products[S]. 2006.
- [6] 化学药物杂质研究的技术指导原则 (编号: [H]GPH3-1)[K]. 国家食品药品监督管理总局, 2005-03-18.
- [7] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q6A Specifications: Test Procedures And Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products: Chemical Substances[S]. 1999.
- [8] 王芳. 非对称手性席夫碱配合物与手性双核 (Cu-Ln) 席夫碱配合物的合成、表征及性能研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2007.
- [9] SCHMIERMUND T. Stereoisomerism. In: Introduction to Stereochemistry[M]. essentials. Springer, Wiesbaden, 2021.
- [10] SCHMIERMUND T. Constitutional Isomers. In: Introduction to Stereochemistry[M]. essentials. Springer, Wiesbaden, 2021.
- [11] XIA J. H. Simple preparation method for posaconazole and piperazine intermediate thereof: China, CN101824009[P]. 2010-05-27.
- [12] ZHAO X. W. A kind of impurity of posaconazole and the detection method of preparation method and posaconazole about material: China, CN107540665A[P]. 2016-06-24.
- [13] XU F, XU Y, LIU G Z, et al. Separation of twelve posaconazole related stereoisomers by multiple heart-cutting chiral-chiral two-dimensional liquid chromatography[J]. J Chromatogr A, 2020(1618): 460845.
- [14] NAGARAJU C, RAY U K, VIDAVALUR S. Development and validation of chiral HPLC method for the identification and quantification of enantiomer in posaconazole drug substance[J]. Chem Sci Trans, 2018, 7(3): 506-514.
- [15] IKAI T, YAMAMOTO C, KAMIGAITO M, et al. Immobilized-type chiral packing materials for HPLC based on polysaccharide derivatives[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008, 875(1): 2-11.
- [16] D'ORAZIO G, FANALI C, DAL BOSCO C, et al. Chiral separation and analysis of antifungal drugs by chromatographic and electromigration techniques: Results achieved in 2010-2020[J]. Rev Anal Chem, 2021, 40(1): 220-252.
- [17] SUN J L, YOU F, NI D S, et al. Application of high performance liquid chromatography in the resolution of posaconazole and its fifteen isomeric impurities[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2021, 52(3): 395-399.
- [18] 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.
- [19] APERIS G, ALIVANIS P. Posaconazole: A new antifungal weapon[J]. Rev Recent Clin Trials, 2011, 6(3): 204-219.
- [20] HEPERLE M, ECKERT J, GALA D, et al. Mono N-arylation of piperazine(III): Metal-catalyzed N-arylation and its application to the novel preparations of the antifungal posaconazole and its advanced intermediate[J]. Tetrahedron Lett, 2002, 43(18): 3359-3363.
- [21] LI W F, WANG B, JIANG S X, et al. Development of a practical synthesis of an antifungal drug posaconazole and the study of a critical process impurity[J]. Tetrahedron Lett, 2023(123): 154574.
- [22] JAGADABI V, NAGENDRA KUMAR P V, MAHESH K, et al. A stability-indicating UPLC method for the determination of potential impurities and its mass by a new QDa mass detector in daclatasvir drug used to treat hepatitis C infection[J]. J Chromatogr Sci, 2019, 57(1): 44-53.
- [23] CHEN G D, WARRACK B M, GOODENOUGH A K, et al. Characterization of protein therapeutics by mass spectrometry: Recent developments and future directions[J]. Drug Discov Today, 2011, 16(1/2): 58-64.
- [24] FENG W Q, HILTON B D, ZHONG W, et al. Characterization of an unusual ring-contraction degradant of the antifungal agent posaconazole[J]. Magn Reson Chem, 2012, 50(8): 576-579.
- [25] GARCIA C V, BITENCOURT A S, OLIVEIRA S S, et al. Analytical study of the antifungal posaconazole in raw material: Quantitative bioassay, decomposition chemical kinetics, and degradation impurities by LC-QTOF-MS[J]. J AOAC Int, 2021, 104(4): 1055-1064.
- [26] KIM H, KUMARI P, LAUGHLIN M, et al. Use of high-performance liquid chromatographic and microbiological analyses for evaluating the presence or absence of active metabolites of the antifungal posaconazole in human plasma[J]. J Chromatogr A, 2003, 987(1/2): 243-248.

收稿日期: 2024-07-31

(本文责编: 沈倩)