

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2010年10月21日 (21.10.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/118699 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 43/00 (2006.01) A61P 21/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/071820
- (22) 国际申请日: 2010年4月16日 (16.04.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200910103628.3 2009年4月17日 (17.04.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 重庆医药工业研究院有限责任公司 (CHONGQING PHARMACEUTICAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 谢峰 (XIE, Feng) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 邢乃果 (XING, Naiguo) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 张伟 (ZHANG, Wei) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 龚恒源 (GONG, Hengyuan) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 刘泽荣 (LIU, Zerong) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 邓杰 (DENG, Jie) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 罗杰 (LUO, Jie) [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 叶文润 (YE, Wenrun) [CN/CN]; 中
- (74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HIGH PURIFIED (2B,3A,5A,16B,17B) -2-(4-MORPHOLINYL)-16-(1-PYRROLIDINYL)-ANDROSTANE-3,17-DIOL OR COMPOSITION CONTAINING IT AND ITS PREPARATION METHOD

(54) 发明名称: 高纯度(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17-二醇或其组合物及其制备方法

(57) Abstract: High purified (2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β) -2-(4-morpholinyl)-16-(1-pyrrolidinyl)-androstane-3,17-diol (formula III) or composition containing it and their use in preparing rocuronium bromide (formula I) are disclosed.

(57) 摘要:

公开了高纯度的(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17-二醇(式III)或其组合物以及它们在制备罗库溴铵(式I)中的应用。



WO 2010/118699 A1

高纯度(2 β , 3 α , 5 α , 16 β , 17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷
基)-雄甾烷-3,17-二醇或其组合物及其制备方法

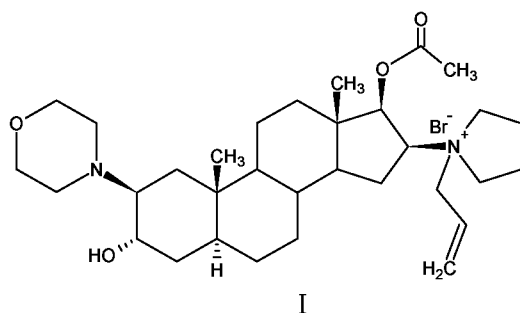
技术领域

本发明涉及有机化学及药物化学技术领域，具体涉及高纯度
5 (2 β , 3 α , 5 α , 16 β , 17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷
-3, 17-二醇或其高纯度组合物及其制备方法，以及在制备肌肉松弛药
罗库溴铵中的应用。

背景技术

肌肉松弛药又称骨骼肌松弛药（简称肌松药），也叫做神经肌肉
10 阻断剂，是选择性地作用于神经肌肉接点，暂时干扰神经肌肉间兴奋的
传递而使骨骼肌松弛的一种药物。肌肉松弛药根据其作用机理的不
同可分为非去极化和去极化肌肉松弛药。非去极化肌松药主要作用于
神经肌肉接头的突触后膜上的乙酰胆碱受体，与乙酰胆碱竞争结合受
15 体但不能产生极化，从而阻滞了神经肌肉的兴奋传递，其作用能被抗
胆碱酯酶药新斯的明所拮抗。去极化肌肉松弛药是受体激动剂，与受
体结合后可开放离子通道而去极化，但终板的持续去极化阻滞了正常
的神经肌肉兴奋传递，从而产生肌松作用，且不被抗胆碱酯酶药所拮
20 抗。其中非去极化肌松药从结构上又主要包括两类，一类是氨基甾类
肌松药，另一类是苄基异喹啉类肌松药。目前氨基甾类肌松药已经成
为肌肉松弛药的主要研究方向。罗库溴铵（Rocuronium Bromide）
便是最近应用于临床的氨基甾类非去极化肌松药，具有起效快、中时
效和恢复迅速的特点，是目前最接近理想肌肉松弛药条件的肌松药，

在临床中应用广泛。在美国、加拿大、大多数欧洲国家，罗库溴铵的处方量居于肌松药的第一位。2005年，维也纳欧洲麻醉学年会上公布的数据，罗库溴铵在全球的使用患者超过1亿人。罗库溴铵结构式如式(I)所示：



5

文献 US4,894,369 等公开了罗库溴铵的制备方法。其中化合物 (2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17 二醇 (式III化合物) 是制备罗库溴铵的必经中间体，该中间体经 O-乙酰化、N-季铵化反应得到产品罗库溴铵。由此可知，产品罗库溴铵碳骨架中的各基团位置和构型在该中间体中已全部确定，因此其质量对终产品罗库溴铵的质量和成本有着直接的影响。如该中间体的纯度不够高，其中的部分杂质会直接带入或进一步反应带入后面的反应产物，进而影响罗库溴铵的质量和收率；如果在后面步骤中通过纯化降低或除去这些杂质，势必会造成产品罗库溴铵成本的大幅增加。因此，提高中间体 (2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17 二醇 (式III化合物) 的纯度，对于提高产品罗库溴铵的质量和

10

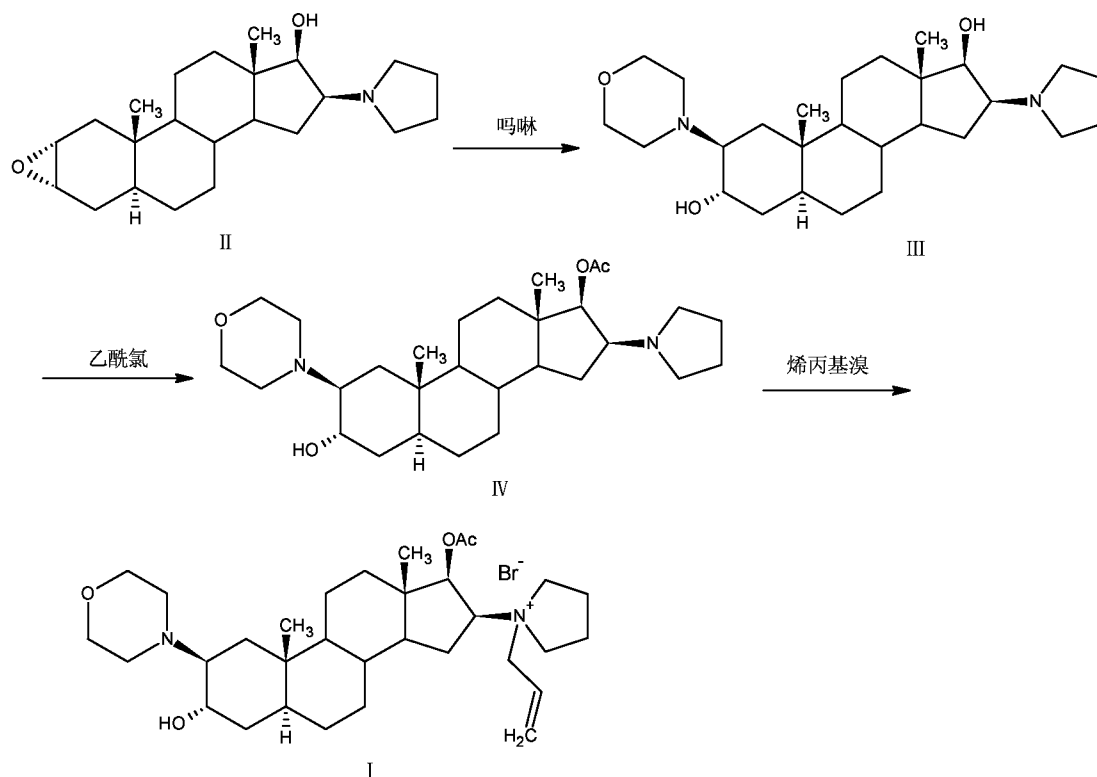
15

控制成本有着重要的意义。

目前，已有多篇文献资料报道了式III化合物的制备或纯化方法。

美国专利 US4,894,369 描述了式III化合物的制备及其纯化方法，

以及用式III化合物制备罗库溴铵的方法，反应式如下：



该方法以式II化合物为原料，与吗啉和10%的水(v/v)回流反应3天，蒸干反应液得到粗品，先用丙酮精制，再用甲醇精制，得到式III化合物。该工艺反应时间过长，导致颜色深，杂质多；而且精制过程中因丙酮、甲醇不能全溶式III化合物而导致纯化效果不明显，按其所给的条件进行操作，HPLC纯度仅为96%左右，收率仅为60%左右。

式III化合物和1.13摩尔比的乙酰氯发生乙酰化反应得到式IV化合物，需要柱层析和重结晶纯化，所以式IV化合物的收率很低，只有47.8%。式IV化合物在二氯甲烷中与烯丙基溴反应22h，柱层析分离得到式I化合物(罗库溴铵)，该工艺产率低，且操作复杂，不适合工业化生产。

2007年, US 2007/0,117,975对 US4,894,369报道的制备方法进行了改进, 由式II化合物、吗啉、10%的水(v/v)及至少一种酸性催化剂组成混悬液, 100℃至110℃下搅拌该混悬液反应40小时, 然后用碱中和得混悬液, 过滤, 得到式III化合物(HPLC纯度: 94.12%)。

5 该方法增加了酸性催化剂, 加快了反应进程, 但也导致了反应选择性降低, 异构体杂质增加, 而且不易被已报道的精制方法除掉。此外, 按其所给的条件进行操作, 不能得到该专利所说的收率(约80%), 实际收率仅能达到约60%。

式III化合物与乙酰化试剂在碱性催化剂下发生酰化反应, 后经过
10 两次重结晶得到式IV化合物, 但该工艺产率低, 且操作复杂; 式IV化合物再和烯丙基溴成盐得式I化合物(罗库溴铵)。

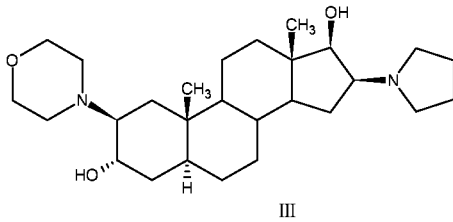
2007年, CN101381390也对 US4,894,369报道的式III化合物制备方法进行了改进, 采用在压力釜中用115-210℃反应36小时, 甲醇精制, 收率75%。该专利未对式III化合物的纯度进行说明。该方法
15 使用了特殊设备-压力釜, 在高于大气压的环境下反应, 在生产中有泄露和爆炸的危险, 而且设备成本较高, 不适合工业化生产。

因此, 现有的式III化合物制备技术中, 存在产品纯度不高, 缺乏对单个杂质特别是异构体杂质的控制等不足之处, 从而造成了后续反应需要柱层析和重结晶纯化, 不利于操作和收率的提高。针对现有技术中的不足, 我们对化合物(2β,3α,5α,16β,17β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17二醇(式III化合物)的纯化方法及产品中的杂质控制进行了研究, 发现主要有4种杂质对后继工艺有较大影响。进而发明了一种能有效控制该化合物纯度的纯化工艺, 同时提供了一种高
20

纯度的(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17-二醇，并将其用于制备罗库溴铵。

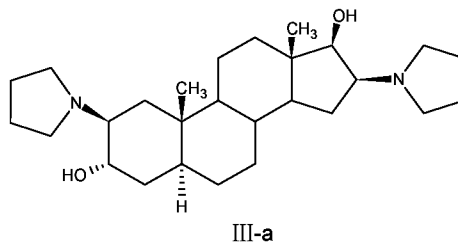
发明内容

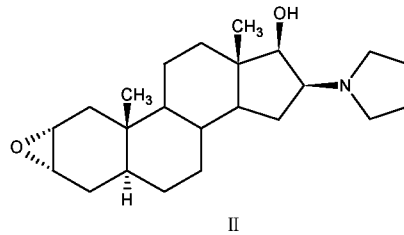
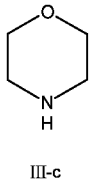
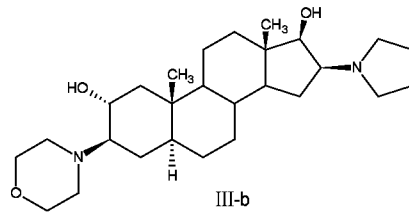
本发明的目的是提供一种高纯度的(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17-二醇（式 III 化合物），其纯度大于或等于 98% HPLC 百分面积。



本发明的另一目标是提供一种式 III 化合物的高纯度组合物，其特征在于：式（III）化合物的含量不小于 98% HPLC 百分面积，任一单个杂质的含量不超过 0.5% HPLC 百分面积。

在上述的高纯度组合物中，所述的杂质包括但不限于式 III-a 化合物、式 III-b 化合物、式 III-c 化合物或式 II 化合物。其中，这 4 种杂质对后续工艺的纯化、终产品罗库溴铵的质量和成本的控制都有较大的影响，因此，有必要控制式（III）化合物的纯度和这 4 种杂质的含量。这里所说的纯度和含量是以 HPLC 百分面积来标识。





- 在一个具体实施方案中，所述的式 III 化合物的高纯度组合物，其特征在于：式 III 化合物含量不小于 98.0% HPLC 百分面积，任一
- 5 单个杂质的含量不超过 0.5% HPLC 百分面积，其中所述的单个杂质包括式 III-a 化合物、式 III-b 化合物、式 III-c 化合物或式 II 化合物。具体包括式 III-a 化合物的 HPLC 百分面积不超过 0.5%，式 III-b 化合物的 HPLC 百分面积不超过 0.5%，式 III-c 化合物的 HPLC 百分面积不超过 0.5% 以及式 II 化合物的 HPLC 百分面积不超过 0.5%。
- 10 在上述实施方案中，对于所述的高纯度组合物，式 III 化合物的 HPLC 百分面积不小于 98.5%、99.0%、99.3% 或 99.5%，单个杂质的 HPLC 百分面积不大于 0.4%、0.3%、0.2% 或 0.1%，其中主要的单个杂质为式 III-a 化合物、式 III-b 化合物、式 III-c 化合物或式 II 化合物。
- 15 本发明的式 III 化合物的高纯度组合物，其旋光值 $[\alpha]_D^{20}$ 为 $+84^\circ$ 至 $+88^\circ$ ($c=1.02$ in CHCl_3)。

上述式 III 化合物 (2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17-二醇的高纯度组合物包括：

式III化合物 HPLC 百分面积不小于 98.0%，单个杂质 HPLC 百分面积不大于 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或 0.1%；

式III化合物不小于 98.5%，单个杂质不大于 0.4%、0.3%、0.2%或 0.1%；

5 式III化合物不小于 99.0%，单个杂质不大于 0.3%、0.2%或 0.1%；

式III化合物不小于 99.3%，单个杂质不大于 0.2%或 0.1%；或

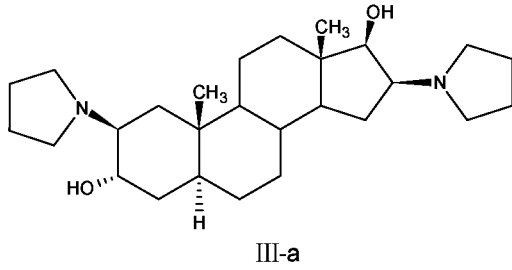
式III化合物不小于 99.5%，单个杂质不大于 0.1%。

上述“组合物”是指式III化合物与杂质的混合物，“杂质”是指与式III化合物结构相关的有机杂质，包括制备工艺中的原料、中间体、
10 反应副产物、产品的降解产物等。该“组合物”包括式III化合物的湿品、干品、水合物或溶剂合物等与杂质的混合物。

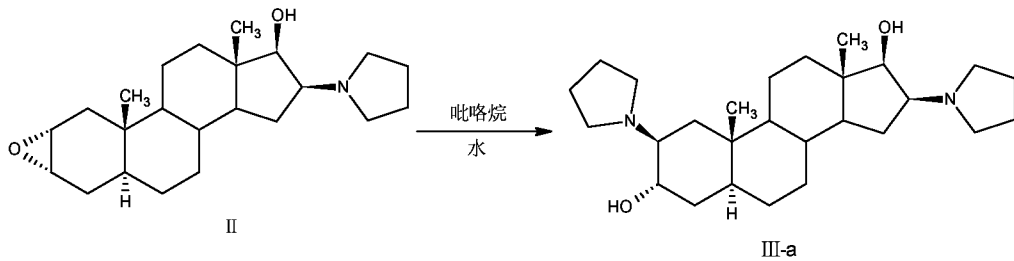
上述“HPLC 百分面积”是指产物的纯度，是用高效液相色谱(HPLC)面积归一法测定的，每个组份的检测限不低于 0.02%，定量限不低于 0.05%。含量或纯度的数值是经测量数据四舍五入所得。

15 本发明所述的式 III 化合物，其化学名为(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17 二醇。

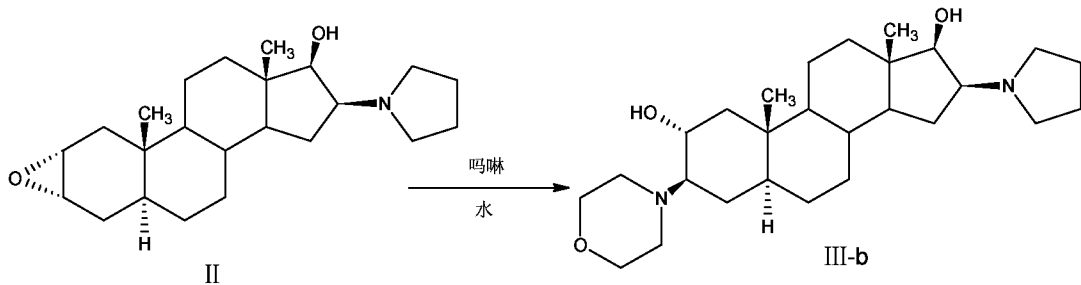
在本发明所述的式III化合物的高纯度组合物中，第一个主要杂质为：(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(1-吡咯烷基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17 二醇（式III-a 化合物）。



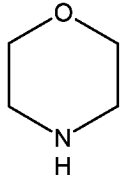
该杂质产生的过程为:



在本发明所述的式III化合物的高纯度组合物中，第二个主要杂质
 5 为：(2 α ,3 β ,5 α ,16 β ,17 β)-3-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-2,17-二
 醇（式III-b化合物），该杂质是式III化合物的异构体杂质，是因为
 反应的选择性差导致，该杂质的产生过程为：

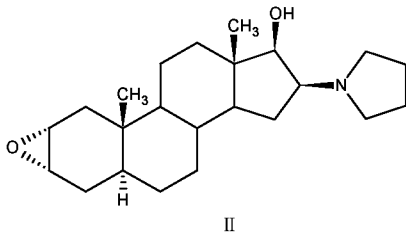


在本发明所述的式III化合物的高纯度组合物中，第三个主要杂质
 10 为：吗啉（式III-c化合物），是反应原料，在减压蒸馏吗啉时，被包
 裹在固体中，现有技术很难除去该杂质。



III-c

在本发明所述的式III化合物的高纯度组合物中, 第四个主要杂质为: (2 α ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2,3-环氧-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-17-醇(式II化合物), 是反应起始原料, 现有技术很难除去该杂质。



II

5

在本发明的高纯度式III化合物或其高纯度组合物中, 含杂质式III-a化合物的量不超过0.5% HPLC百分面积, 含杂质式III-b化合物的量不超过0.5% HPLC百分面积, 含杂质式III-c化合物的量不超过0.5% HPLC百分面积, 含杂质式II化合物的量不超过0.5% HPLC百分面积。

10

结合上述杂质, 本发明提供一种式III化合物的高纯度组合物, 其中式III化合物的HPLC百分面积不小于98.0%, 杂质式III-a化合物、式III-b化合物、式III-c化合物和式II化合物的HPLC百分面积均不大于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。

15

该组合物进一步包括: 式III化合物的HPLC百分面积不小于98.5%, 杂质式III-a化合物、式III-b化合物、式III-c化合物、式II化合物的HPLC百分面积均不大于0.4%、0.3%、0.2%、0.1%;

式III化合物的 HPLC 百分面积不小于 99.0%，杂质式III-a 化合物、式III-b 化合物、式III-c 化合物、式II化合物的 HPLC 百分面积均不大于 0.3%、0.2%或 0.1%；

式III化合物的 HPLC 百分面积不小于 99.3%，杂质式III-a 化合物、式III-b 化合物、式III-c 化合物、式II化合物的 HPLC 百分面积均不大于 0.2%或 0.1%；或

式III化合物的 HPLC 百分面积不小于 99.5%，杂质式III-a 化合物、式III-b 化合物、式III-c 化合物、式II化合物的 HPLC 百分面积均不大于 0.1%。

可以理解的是，上述组合物也可以不含式III-a 化合物、式III-b 化合物、式III-c 化合物、式II化合物，即上述组合物中式III-a 化合物、式III-b 化合物、式III-c 化合物和式II化合物的量均小于检测极限。本发明中涉及的含量或纯度是用高效液相色谱(HPLC)面积归一法测定的，检测方法包括：用硅胶为填充剂，以 0.025mol/L 氢氧化四甲基铵溶液-乙腈（10：90）为流动相，检测波长为 210nm，柱温 30℃。注射量为 10ul，记录色谱图至主峰保留时间的 3 倍。

本发明的另一目的是提供一种制备该高纯度(2β,3α,5α,16β,17β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17 二醇（式III化合物）或其高纯度组合物的方法。

上述四个杂质以现有的纯化方法，无法有效的除去。因此，本发明还提供一种制备上述式III化合物高纯度组合物的纯化方法，也是制备高纯度式III化合物的方法，该方法包括：

- (1) 由式III化合物粗品和至少一种有机溶剂组成第一混悬液;
 - (2) 升温至固体全溶;
 - (3) 加入至少一种抗溶性有机溶剂, 获得第二混悬液;
 - (4) 冷却第二混悬液使固体沉淀, 从第二混悬液中滤出固体,
- 5 干燥所得固体, 获得高纯度的式III化合物。

实现上述制备方法的具体实施方案如下:

按文献US4,894,369或US 2007/0,117,975提供的方法得到的式III化合物粗品, 经HPLC检测所含杂质式III-a化合物不超过2%、杂质式III-b化合物不超过10%、杂质式III-c化合物不超过2%、杂质式II化合物不超过2%, 将该粗品悬浮于至少一种有机溶剂中得到第一混悬液, 升温至固体全溶, 再加入至少一种抗溶性有机溶剂, 获得第二混悬液; 冷却第二混悬液使固体沉淀; 从第二混悬液中滤出固体; 干燥所得固体, 获得高纯度的式III化合物。

在一个具体实施方案中, 本发明所述的制备高纯度式III化合物或式III化合物的高纯度组合物的方法, 包括以下步骤:

- (1) 由式III化合物粗品和至少一种有机溶剂组成第一混悬液;
 - (2) 升温至固体全溶;
 - (3) 加入至少一种抗溶性有机溶剂, 获得第二混悬液;
 - (4) 冷却第二混悬液使固体沉淀, 从第二混悬液中滤出固体,
- 20 干燥所得固体, 获得高纯度的(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17-二醇(式III化合物)。

步骤(1)所述式III化合物粗品所含杂质式III-a化合物的量不超过2% HPLC百分面积;

步骤(1)所述式III化合物粗品所含杂质式III-b化合物的量不超过10% HPLC百分面积;

5 步骤(1)所述式III化合物粗品所含杂质式III-c化合物的量不超过2% HPLC百分面积;

步骤(1)所述式III化合物粗品所含杂质式II化合物的量不超过2% HPLC百分面积;

步骤(1)所述有机溶剂为卤代烃类(如二氯乙烷、二氯甲烷、三
10 氯甲烷等)、酰胺类(N,N-二甲基甲酰胺(DMF), N,N-二甲基乙酰胺
(DMA)等)、二甲基亚砷(DMSO)以及相似的溶剂或者它们的混
合物。其中优选二氯甲烷、三氯甲烷、DMF、DMA、DMSO; 它们的
用量对应于每克粗品(式III化合物)一般为1~50ml, 优选3~20ml。

该纯化方法步骤(2)中全溶温度一般在0°C至溶液沸点, 优选
15 20°C~80°C。

步骤(3)所述抗溶性有机溶剂为醇类、酮类、环醚类、酯类、
烃类有机溶剂、含腈基的有机溶剂、水或者它们的混合物。所述醇类
有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇及其混合物, 其中优选
甲醇。所述酮类有机溶剂为丙酮或甲基异丁基酮, 其中优选丙酮。所
20 述环醚类有机溶剂为四氢呋喃。所述的酯类有机溶剂为乙酸甲酯、乙
酸乙酯或乙酸异丁酯, 其中优选乙酸乙酯。所述含腈基的有机溶剂为
乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈或己腈, 其中优选乙腈。所述烃类

有机溶剂为戊烷、正己烷、正庚烷、异辛烷、环戊烷和环己烷，其中优选正己烷。

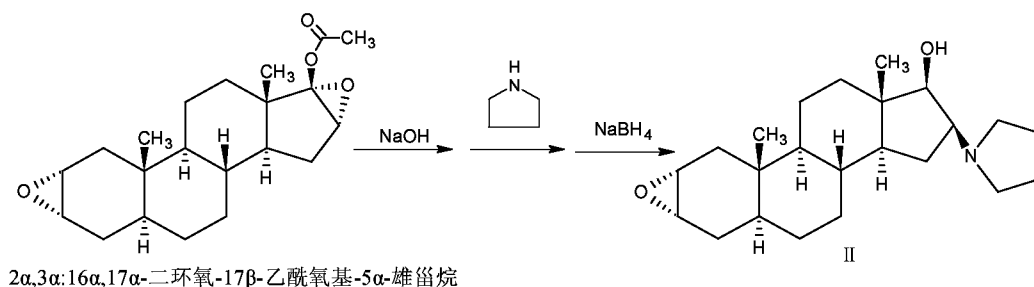
步骤(3)所述抗溶性有机溶剂优选为甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、四氢呋喃、乙腈、正己烷或环己烷，更优选甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、正己烷。

本发明还提供了杂质式III-a化合物、式III-b化合物、式II化合物的制备方法。

杂质式III-a化合物的制备方法包括以式II化合物为原料，与吡咯烷、10%的水(v/v)回流反应3天，蒸干反应液得到粗品，再用甲醇精制，得到式III-a化合物。

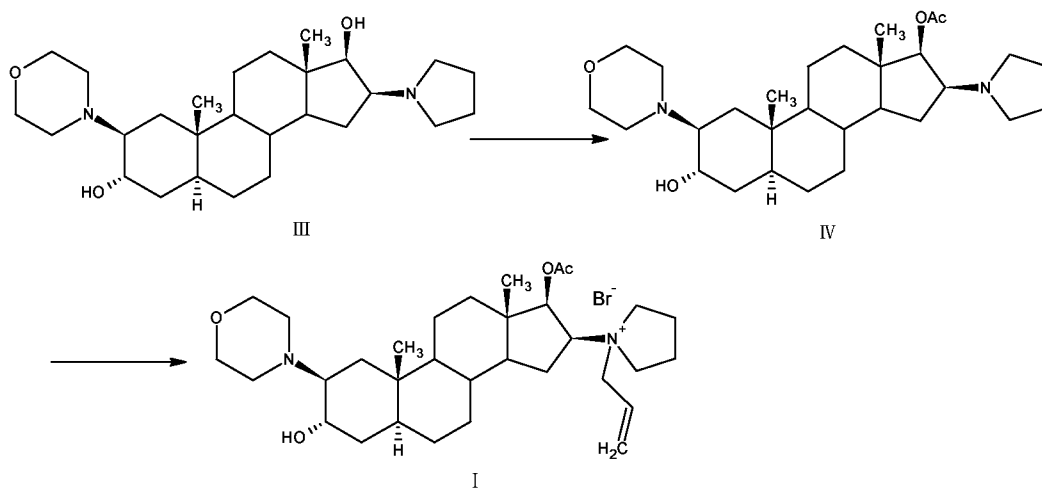
杂质式III-b化合物的制备方法是通过浓缩式III化合物重结晶母液，冷却析晶得到粗品，再用丙酮精制，得到式III-b化合物。

杂质式II化合物的制备方法是以前述2 α ,3 α :16 α ,17 α -二环氧-17 β -乙酰氧基-5 α -雄甾烷为起始原料，在含氢氧化钠的甲醇中回流15分钟，然后加入吡咯烷回流15分钟，再于20℃以下用硼氢化钠还原，丙酮精制，得到式II化合物。



本发明还提供了高纯度的式III化合物或其组合物在制备罗库溴铵中的应用。

本发明提供了以上述高纯度式III化合物或其高纯度组合物制备罗库溴铵（式I化合物）的方法。该方法包括以下过程：



- (1) 在至少一种有机溶剂中，用至少一种酰化试剂在至少一种催化
- 5 剂的作用下，选择性地乙酰化式III化合物，得到含式IV化合物；
- (2) 在至少一种含胺基的有机溶剂中，式IV化合物与过量的烯
- 丙基溴反应；
- (3) 从步骤(2)的反应混和物中得到罗库溴铵粗品；
- (4) 将步骤(3)得到罗库溴铵粗品溶解在一种极性有机溶剂中
- 10 形成溶液；
- (5) 将一种脱色剂加入步骤(4)得到的溶液中形成混悬液；
- (6) 将步骤(5)得到的混悬液过滤；
- (7) 将步骤(6)得到的滤液滴入至少一种抗溶性有机溶剂中，
- 获得另一混悬液；
- 15 (8) 从步骤(7)得到的混悬液中滤出固体；干燥得到的固体，
- 得到高纯度的罗库溴铵（式I化合物）。

步骤(1)中所用有机溶剂为丙酮、乙腈以及相似的溶剂或者它们的混合物;所用酰化试剂为乙酰氯或乙酸酐;所用催化剂为三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、碳酸钠、碳酸氢钠或者它们的混合物。

5 步骤(2)中所用含腈基的有机溶剂为乙腈、丙腈以及相似的溶剂或者它们的混合物。

步骤(3)中从反应混和物中得到罗库溴铵粗品的方法可以是将反应混和物减压蒸干得到;也可以是加入烷烃类有机溶剂(如戊烷、正己烷等)萃洗得到。

10 步骤(4)中所用极性有机溶剂为卤代烃类(如二氯乙烷、二氯甲烷、三氯甲烷等)、酰胺类(如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)等)、醇类(如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇等)、酮类(如丙酮、甲基异丁基酮等)、环醚类(如四氢呋喃等)、含腈基类(如乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈、己腈等)、DMSO以及相似的溶剂或者它们的混合物。其中优选二氯甲烷、三氯甲烷、
15 DMF、DMA、异丙醇、丙酮、乙腈、DMSO。

步骤(5)中所用脱色剂为活性炭、硅胶、氧化铝以及与其相似的脱色剂或者它们的混合物。

20 步骤(7)中所用抗溶性有机溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲醚、乙醚、正戊烷、正己烷、石油醚或它们的混和物,其中优选乙醚、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯。

上述本发明的方法的技术方案为:在至少一种有机溶剂中,用至少一种酰化试剂在至少一种催化剂的作用下,使乙酰化试剂选择性地

酰化式 III 化合物的 17 位羟基，式 III 化合物优选为根据本发明的高纯度式 III 化合物或其高纯度的组合物。根据本发明的上述方法的优点包括：后处理简便，一次重结晶即可得到高纯度式 IV 化合物，不但提高了式 IV 化合物的收率，而且也大大提高了罗库溴铵的收率。

5 在一个具体实施方案中，上述制备罗库溴铵的方法，包括以下步骤：
骤：

 (1) 在至少一种有机溶剂中，用至少一种酰化试剂在至少一种催化剂的作用下，选择性地乙酰化高纯度的式 III 化合物或其组合物，得到含式 IV 化合物的溶液；

10 (2) 冷却步骤 (1) 得到的溶液，析出式 IV 化合物，过滤得到式 IV 化合物；

 (3) 将步骤 (2) 得到的式 IV 化合物用至少一种有机溶剂重结晶，得到高纯度的式 IV 化合物；

15 (4) 在至少一种含腈基的有机溶剂中，式 IV 化合物与过量的烯丙基溴反应；

 (5) 从步骤 (4) 的反应混和物中得到罗库溴铵粗品；

 (6) 将步骤 (5) 得到罗库溴铵粗品溶解在一种极性有机溶剂中形成溶液；

 (7) 将一种脱色剂加入步骤 (6) 得到的溶液中形成混悬液；

20 (8) 将步骤 (7) 得到的混悬液过滤；

 (9) 将步骤 (8) 得到的滤液滴入至少一种抗溶性有机溶剂中，

获得另一混悬液；

(10) 从步骤(9)得到的混悬液中滤出固体；干燥得到的固体，得到高纯度的罗库溴铵(式I化合物)。

其中，步骤(1)中所述的有机溶剂为酮类、含腈基的有机溶剂或者其混合物；其中所述酮类为丙酮或甲基异丁基酮，优选丙酮；所述含腈基的有机溶剂为乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈或己腈，优选乙腈。

步骤(1)中所述乙酰化试剂为乙酰氯、乙酸酐或其混合物。

步骤(1)中所述催化剂为选自脂肪胺、芳胺、无机碱或者其混合物；其中脂肪胺为三乙胺、二乙基异丙胺或三正丙基胺；芳胺为吡啶或4-二甲氨基吡啶；无机碱为碳酸钠或碳酸氢钠。所述催化剂优选为三乙胺。

所述步骤(1)中，式III化合物与乙酰化试剂的摩尔比为1: 1.1至1: 1.8，较好的是1: 1.5至1: 1.7，最好的是1: 1.6；式III化合物与催化剂的摩尔比为1: 3至1: 8，较好的是1: 5至1: 7，最好的是1: 6。

步骤(1)中所述选择性酰化反应是在40℃至120℃，优选50℃至85℃下进行。

步骤(1)中所述选择性乙酰化反应的时间是3小时至12小时，较好的是4小时至6小时，最好是5小时。

步骤(3)中所述重结晶溶剂为酮类、含腈基的有机溶剂或者其

混合物；其中所述酮类为丙酮或甲基异丁基酮，优选丙酮；所述含腈基的有机溶剂为乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈或己腈，优选乙腈。

步骤（4）中所述反应所用含腈基的有机溶剂为乙腈、丙腈或其混合物，优选乙腈。

5 步骤（4）中所述反应是在 20℃至 50℃中进行，较好的是 20℃至 40℃，优选是 25 至 35℃。

步骤（4）中所述的反应时间是 3 小时至 30 小时。

步骤（5）中从反应混和物中得到罗库溴铵粗品的方法可以是将反应混和物减压蒸干得到；也可以是加入烷烃类有机溶剂（如戊烷、
10 正己烷等）萃洗得到。

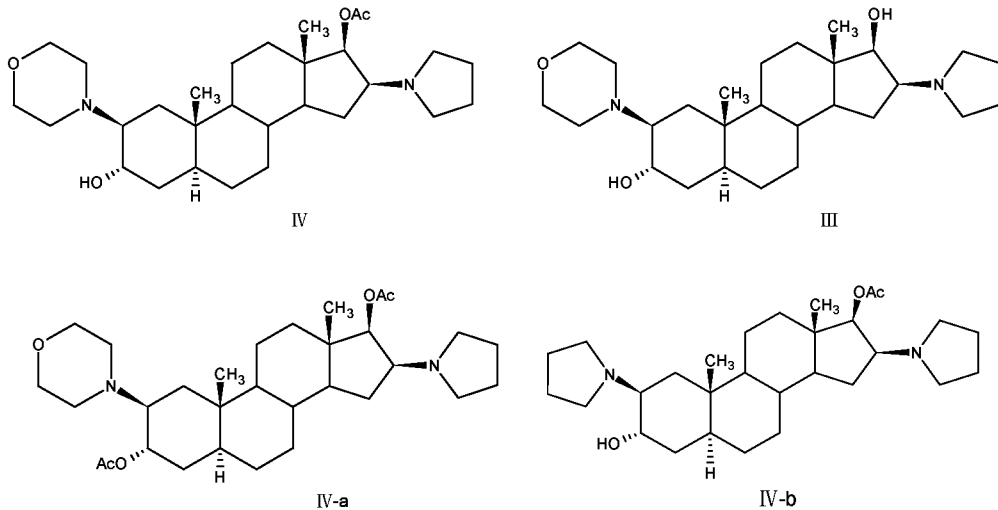
步骤（6）中所用极性有机溶剂为卤代烃类(如二氯乙烷、二氯甲烷、三氯甲烷等)、酰胺类(如 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）、N,N-二甲基乙酰胺（DMA）等)、醇类（如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇等）、酮类（如丙酮、甲基异丁基酮等）、环醚类（如四氢呋喃等）、
15 含腈基类（如乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈、己腈等）、DMSO 以及相似的溶剂或者它们的混合物。其中优选二氯甲烷、三氯甲烷、DMF、DMA、异丙醇、丙酮、乙腈、DMSO；

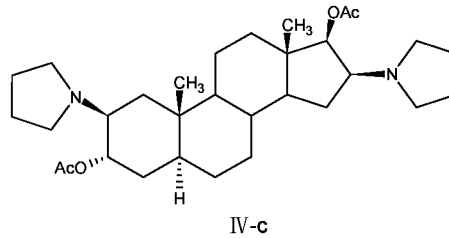
步骤（7）中所用脱色剂为活性炭、硅胶、氧化铝以及与其相似的脱色剂或者它们的混合物；

20 步骤（9）中所用抗溶性有机溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲醚、乙醚、正戊烷、正己烷、石油醚或它们的混和物，其中优选乙醚、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯。

本发明提供了以上述式III化合物组合物制备高纯度式IV化合物的方法。这里所谓的高纯度式IV化合物一般指式IV化合物的纯度不低于99.5%，不低于99.6%，不低于99.7%，不低于99.8%，或不低于99.9%。高纯度式IV化合物所含杂质包括式III化合物、式IV-a化合物、式IV-b化合物、式IV-c化合物或其混合物，其中高纯度式IV化合物所含杂质式III化合物不超过0.2%，较好的是不超过0.15%，较好的是不超过0.10%，较好的是不超过0.05%，最好的是不超过0.03%；其中高纯度式IV化合物所含杂质式IV-a化合物不超过0.2%，较好的是不超过0.15%，较好的是不超过0.10%，较好的是不超过0.05%，最好的是不超过0.03%；其中高纯度式IV化合物所含杂质式IV-b化合物不超过0.2%，较好的是不超过0.15%，较好的是不超过0.10%，较好的是不超过0.05%，最好的是不超过0.03%；其中高纯度式IV化合物所含杂质式IV-c化合物不超过0.2%，较好的是不超过0.15%，较好的是不超过0.10%，较好的是不超过0.05%，最好的是不超过0.03%。

15

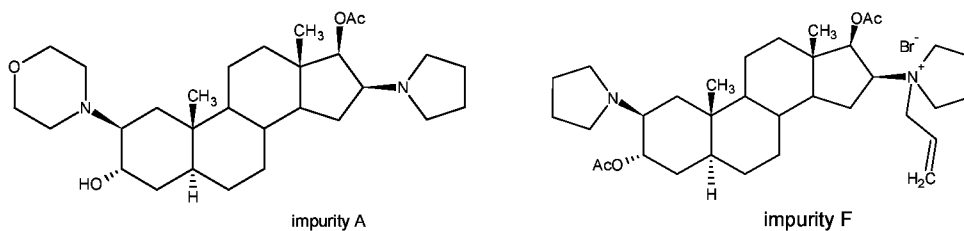




按本发明的方法可以得到高收率制备高纯度式IV化合物。所述高收率是高于75%，较好的是高于76%，较好的是高于77%，较好的是高于78%，较好的是高于79%，最好的是高于80%。

- 5 本发明提供的制备高纯度式IV化合物的方法，更加简便、成本更低、更适合工业化生产。

本发明提供了以上述高纯度式IV化合物制备高纯度罗库溴铵(式I化合物)的方法。其中高纯度罗库溴铵一般指纯度不低于99.5%，不低于99.6%，不低于99.7%，不低于99.8%，或不低于99.9%。高纯度罗库溴铵所含杂质包括杂质A和杂质F，其中高纯度罗库溴铵所含杂质A不超过0.1%；其中高纯度式罗库溴铵所含杂质F不超过0.1%，其他欧洲药典规定的已知杂质未检出。



本发明提供了以高收率制备高纯度罗库溴铵的方法。该方法是以式IV化合物为起始原料与烯丙基溴反应而得，所述高收率是高于90%，较好的是高于91%，较好的是高于92%，较好的是高于93%，较好的是高于94%，最好的是高于95%。由于采用高纯度的式IV化合物为原料，使得工艺后处理简化，产品质量提高。

在具体实施方案中,上述本发明以高收率制备高纯度罗库溴铵的方法,其过程包括:

(1) 在至少一种含腈基的有机溶剂中,式IV化合物与过量的烯丙基溴反应;

5 (2) 从步骤(1)的反应混和物中得到罗库溴铵粗品;

(3) 将步骤(2)得到罗库溴铵粗品溶解在一种极性有机溶剂中形成溶液;

(4) 将一种脱色剂加入步骤(3)得到的溶液中形成混悬液;

(5) 将步骤(4)得到的混悬液过滤;

10 (6) 将步骤(5)得到的滤液滴入至少一种抗溶性有机溶剂中,获得另一混悬液;

(7) 从步骤(6)得到的混悬液中滤出固体;干燥得到的固体,得到高纯度的罗库溴铵(式I化合物)。

15 其中,步骤(1)中所述反应所用含腈基的有机溶剂为乙腈、丙腈或其混合物,其中优选乙腈。

步骤(1)中所述反应是在20℃至50℃中进行,较好的是20℃至40℃,优选是25至35℃。

步骤(1)中所述的反应时间是3小时至30小时。

20 步骤(2)中从反应混和物中得到罗库溴铵粗品的方法可以是将反应混和物减压蒸干得到;也可以是加入烷烃类有机溶剂(如戊烷、

正己烷等) 萃洗得到。

步骤(3)中所用极性有机溶剂为卤代烃类(如二氯乙烷、二氯甲烷、三氯甲烷等)、酰胺类(如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)等)、醇类(如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇等)、酮类(如丙酮、甲基异丁基酮等)、环醚类(如四氢呋喃等)、含腈基类(如乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈、己腈等)、DMSO以及相似的溶剂或者它们的混合物。其中优选二氯甲烷、三氯甲烷、DMF、DMA、异丙醇、丙酮、乙腈、DMSO;

步骤(4)中所用脱色剂为活性炭、硅胶、氧化铝以及与其相似的脱色剂或者它们的混合物;

步骤(6)中所用抗溶性有机溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲醚、乙醚、正戊烷、正己烷、石油醚或它们的混合物,其中优选乙醚、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯。

本发明提供的制备高纯度罗库溴铵的方法,更加简便、成本更低、更适合工业化生产。

本发明涉及的含量或纯度是用高效液相色谱(HPLC)面积归一法测定的,每个组份的检测限不低于0.02%,定量限不低于0.05%。含量或纯度的数值是经测量数据四舍五入所得。

总的来说,本发明提供了一种高纯度式III化合物组合物,其纯度不小于98.0%,单个杂质不大于0.5%,满足后续反应的要求;同时提供了式III化合物和式IV化合物中主要杂质的结构,有利于产品安全性和质量的控制;本发明提供的制备该高纯度式III化合物的方法简单

易行，可控性强，适用于工业化放大。因此本发明有效解决了现有技术中的式III化合物纯度不高，缺乏对单个杂质特别是异构体杂质的控制等不足之处。

提供用本发明的式III化合物组合物，即高纯度式III化合物在制备肌松药罗库溴铵中的应用是本发明的另一目的。

具体实施方式

下面的实施例仅仅展示实施本发明的优点，而不是对本发明范围的限制。

实施例 1

10 实施例 1a: 式III化合物的 HPLC 分析方法

取本品适量，加 0.2%三氟乙酸的乙腈溶液制成每 1ml 中约含 7.0mg 的溶液，作为供试品溶液，照高效液相色谱法（中国药典 2005 年版二部附录 VD）测定。用硅胶为填充剂，以 0.025mol/L 氢氧化四甲基铵溶液（取氢氧化四甲基铵五水合物 4.53g，加水 900ml 使溶解，用磷酸调节 pH 值为 7.4，用水稀释至 1000ml，摇匀，即得）-乙腈（10:90）为流动相，检测波长为 210nm，柱温 30℃。理论板数按式III化合物峰计算应不低于 2000。精密量取供试品溶液 10ul，注入液相色谱仪，记录色谱图至主峰保留时间的 3 倍。

实施例 1b: 式IV化合物的 HPLC 分析方法

20 取本品适量，加 90:10（乙腈-水）制成每 1ml 中约含 3.0mg 的溶液，作为供试品溶液，照高效液相色谱法（中国药典 2005 年版二部

附录VD)测定。用硅胶为填充剂,以0.025mol/L氢氧化四甲基铵溶液(取氢氧化四甲基铵五水合物4.53g,加水900ml使溶解,用磷酸调节pH值为7.4,用水稀释至1000ml,摇匀,即得)-乙腈(25:75)为流动相,检测波长为210nm,柱温30℃。理论板数按式IV化合物峰计算应不低于2000。精密量取供试品溶液10ul,注入液相色谱仪,记录色谱图至主峰保留时间的3倍。

罗库溴铵(式I化合物)的HPLC检测是按照欧洲药典EP5.4(pp. 4013-4014)上方法操作。

实施例2: 式III化合物的制备

10 将120g式III化合物粗品悬浮于600ml三氯甲烷中,升温至回流,搅拌至固体全溶,加入480ml丙酮,获得混悬液,1个小时内冷至0℃至5℃,搅拌1小时,过滤,滤饼用丙酮100ml洗涤1次,50℃真空干燥14小时,得到115.2g式III化合物。收率:96%, m.p.220℃至222℃, $[\alpha]_D^{20} + 86.8^\circ$ (c = 1.02 in CHCl_3)。HPLC纯度为:99.2%
15 的式III化合物,0.15%的杂质式III-a化合物,0.10%杂质式III-b化合物,0.05%的杂质式III-c化合物,0.08%的杂质式II化合物。

质谱[ESI-MS, m/z]中 MH^+ 峰为447。

用KBr压片法测得红外光谱主要吸收峰为 3427 cm^{-1} 、 2948 cm^{-1} 、 2910 cm^{-1} 、 2796 cm^{-1} 、 1121 cm^{-1} 、 1033 cm^{-1} 。

20 ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 79.024, 67.446, 65.080, 63.712, 63.224, 55.979, 52.950, 48.993, 48.400, 43.536, 38.483, 38.392, 35.887, 34.631, 34.324, 32.565, 31.713, 29.299, 28.161,

23.276, 20.952, 16.723, 12.891;

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.099 (1H, s), 3.837~3.895
(1H, m), 3.648~3.747 (4H, m), 3.419 (1H, s), 3.365~3.388 (1H, d),
2.868~2.960 (1H, q), 2.588~2.744 (4H, m), 2.412~2.564 (4H, m),
5 1.865~1.926 (1H, m), 1.798~1.847 (2H, m), 1.711~1.761 (4H, m),
1.652~1.692 (1H, m), 1.490~1.586 (3H, m), 1.409~1.468 (3H, m),
1.218~1.392 (3H, m), 1.076~1.209 (2H, m), 0.871 (3H, s), 0.730~0.851
(2H, m), 0.697 (3H, s).

如实施例 2 所述方法, 选择不同的溶剂和抗溶性有机溶剂得到式
10 III 化合物, 结果详见下表 1:

表 1

编号	溶剂	抗溶性有机溶剂	旋光值	式III化合物HPLC纯度	式III-a化合物含量	式III-b化合物含量	式III-c化合物含量	式II化合物含量
实施例 3	DMF	乙酸乙酯	+87.0°	99.5%	0.10%	0.10%	0.09%	0.08%
实施例 4	DMA	甲醇	+86.3°	99.0%	0.25%	0.19%	0.10%	0.09%
实施例 5	DMSO	乙腈	+87.0°	99.1%	0.15%	0.12%	0.11%	0.05%
实施例 6	二氯甲烷	四氢呋喃	+86.5°	99.3%	0.12%	0.14%	未检测到	未检测到
实施例 7	二氯乙烷	正己烷	+85.4°	98.5%	0.26%	0.20%	0.27%	0.29%

实施例 8: 式IV化合物的制备

将 80g (0.179mol) 式III化合物悬浮于 800ml 丙酮中, 加入 149ml 三乙胺 (1.074mol) 和 27ml 乙酸酐 (0.286mol), 加热至回流, 回流搅拌反应 5 小时。将反应液冷至 0℃ 至 5℃ 搅拌 2 小时, 过滤, 用 100ml 丙酮洗涤, 所得湿的粗品用 800ml 乙腈于回流 (80℃ 左右) 下溶解, 将反应液冷却至 0℃ 至 5℃ 搅拌 2 小时, 过滤, 用 100ml 乙腈洗涤, 产品于 35℃ 减压干燥 24 小时以上得到 70.4g 白色粉末状固体式IV化合物。熔点: 153.9℃ 至 155.4℃, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 54.6^{\circ}$ ($c = 1.03$ in CHCl_3), 收率: 80.5%, HPLC 纯度为: 99.9% 的式IV化合物, 杂质式III化合物未检测到, 0.02% 的杂质式IV-a 化合物, 杂质式IV-b 化合物未检测到, 0.01% 的杂质式IV-c 化合物。

质谱[ESI-MS, m/z]中 MH^+ 峰为 489。

用 KBr 压片法测得红外光谱主要吸收峰为 3452 cm^{-1} 、 2933 cm^{-1} 、 2848 cm^{-1} 、 2802 cm^{-1} 、 1736 cm^{-1} 、 1292 cm^{-1} 、 1241 cm^{-1} 、 1116 cm^{-1} 、 1057 cm^{-1} 、 1024 cm^{-1} 。

^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.637, 81.432, 67.250, 64.996, 64.284, 63.656, 55.561, 52.978, 49.091, 48.002, 43.648, 38.399, 37.883, 35.768, 34.184, 33.982, 32.363, 31.372, 30.108, 27.924, 23.422, 21.112, 20.533, 16.199, 13.575;

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.807~4.830 (1H, d), 3.829~3.885 (1H, m), 3.635~3.732 (4H, m), 3.000 (1H, s), 2.529~2.639 (7H, m), 2.403~2.483 (3H, m), 2.119 (3H, s), 1.645~1.900 (8H, m),

1.398~1.579 (8H, m), 1.082~1.381 (3H, m), 0.907~1.006 (1H, m), 0.884 (3H, s), 0.853 (3H, s), 0.701~0.791 (1H, m)。

实施例 9: 式IV化合物的制备

如实施例 8 所述方法, 用乙酰氯作为乙酰化试剂得到式IV化合物, 熔点: 152.5℃至 154.0℃, $[\alpha]_D^{20} + 55.2^\circ$ (c = 1.03 in CHCl₃), 收率: 78.2%, HPLC 纯度为: 99.9% 的式IV化合物, 杂质式III化合物未检测到, 0.03% 的杂质式IV-a 化合物, 杂质式IV-b 化合物未检测到, 0.01% 的杂质式IV-c 化合物。

实施例 10: 式IV化合物的制备

如实施例 8 所述方法, 用吡啶作为催化剂得到式IV化合物, 熔点: 153.0℃至 154.3℃, $[\alpha]_D^{20} + 55.6^\circ$ (c = 1.03 in CHCl₃), 收率: 76.2%, HPLC 纯度为: 99.9% 的式IV化合物, 杂质式III化合物未检测到, 0.04% 的杂质式IV-a 化合物, 杂质式IV-b 化合物未检测到, 0.02% 的杂质式IV-c 化合物。

实施例 11: 式IV化合物的制备

如实施例 8 所述方法, 用 4-二甲氨基吡啶作为催化剂得到式IV化合物, 熔点: 154.0℃至 155.6℃, $[\alpha]_D^{20} + 53.8^\circ$ (c = 1.03 in CHCl₃), 收率: 77.8%, HPLC 纯度为: 99.9% 的式IV化合物, 0.02% 的杂质式III化合物, 0.01% 的杂质式IV-a 化合物, 杂质式IV-b 化合物未检测到, 0.02% 的杂质式IV-c 化合物。

实施例 12: 式IV化合物的制备

如实施例 8 所述方法，用乙腈作为反应溶剂得到式 IV 化合物，熔点：154.2℃至 155.5℃， $[\alpha]_D^{20} + 53.4^\circ$ ($c = 1.03$ in CHCl_3)，收率：76%，HPLC 纯度为：99.9% 的式 IV 化合物，0.03% 的杂质式 III 化合物，0.03% 的杂质式 IV-a 化合物，杂质式 IV-b 化合物未检测到，0.01
5 % 的杂质式 IV-c 化合物。

实施例 13: 罗库溴铵 (式 I 化合物) 的制备

将 30g (0.0614mol) 式 IV 化合物溶于 300ml 乙腈中，加入 21.3ml (0.2456mol) 烯丙基溴，35℃ 搅拌反应 30 小时，加入 300ml 戊烷萃洗，分出戊烷层，再加入 300ml 戊烷萃洗，分出戊烷层，乙腈层搅
10 拌下滴入 2250ml 无水乙醚中，所得混悬液搅拌 15 分钟，过滤，所得固体于 40℃ 减压干燥至少 55 小时，得到 35.7g 白色粉末状固体罗库溴铵。 $[\alpha]_D^{20} + 31.4^\circ$ ，收率：95.4%，HPLC 纯度为：99.8% 的罗库溴铵，0.08% 的杂质 A，0.03% 的杂质 F。

质谱[ESI-MS, m/z] : $[\text{M}+1-\text{Br}]^+$ 为 529.3

15 用 KBr 压片法测得红外光谱主要吸收峰为 3415cm^{-1} 、 2927cm^{-1} 、 2853cm^{-1} 、 1748cm^{-1} 、 1632cm^{-1} 、 1451cm^{-1} 、 1375cm^{-1} 、 1222cm^{-1} 、 1119cm^{-1} 、 1065cm^{-1} 、 1024cm^{-1} 。

^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.6, 128.5, 126.1, 78.1, 67.3, 65.3, 65.2, 63.9, 55.1, 49.5, 47.0, 45.4, 38.5, 37.8, 36.0,
20 34.0, 33.8, 32.5, 31.4, 28.4, 27.8, 24.4, 24.1, 21.1, 20.8, 15.9, 13.6 。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.16 (1H, s, =CH), 5.73 (2H,

d,=CH₂), 5.26 (1H, m, 17 α -H), 4.58 (1H, m, 16 α -H), 4.37~4.16 (2H, dd, N⁺-CH₂), 3.90 (4H, m, 2',5'), 3.89 (1H, m, 3 β -H), 3.70 (4H, m, 2'', 6''), 2.46~2.61 (4H, m, 3'',5''), 2.55 (1H, m, 2 α -H), 2.28 (4H, m, 3',4'), 2.25 (2H, s, 15 α), 2.23 (3H, s, 17 β -CH₃), 0.87 (3H, s, 19-CH₃),
5 0.83 (3H, s, 18-CH₃).

实施例 14: 罗库溴铵 (式 I 化合物) 的制备

将 30g (0.0614mol) 式 IV 化合物溶于 150ml 乙腈中, 加入 90ml (1.0400mol) 烯丙基溴, 25℃ 搅拌反应 4 小时, 减压蒸干, 得到罗库溴铵粗品, 将粗品用二氯甲烷溶解, 再加入 60g 氧化铝, 室温搅拌
10 2h, 过滤, 搅拌下, 将滤液滴入 2250ml 甲基叔丁基醚中, 所得混悬液搅拌 15 分钟, 过滤, 所得固体于 40℃ 减压干燥至少 55 小时, 得到 34.5g 白色粉末状固体罗库溴铵。 $[\alpha]_D^{20} + 31.0^\circ$, 收率: 92.3%, HPLC 纯度为: 99.8% 的罗库溴铵, 0.05% 的杂质 A, 0.04% 的杂质 F。

实施例 15: 罗库溴铵 (式 I 化合物) 的制备

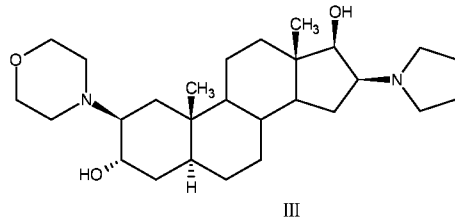
15 如实施例 14 所述方法, 用丙腈作为反应溶剂, 粗品用乙腈溶解, 用硅胶作为脱色剂得到罗库溴铵。 $[\alpha]_D^{20} + 29.7^\circ$, 收率: 91.2%, HPLC 纯度为: 99.7% 的罗库溴铵, 0.1% 的杂质 A, 0.09% 的杂质 F。

实施例 16: 罗库溴铵 (式 I 化合物) 的制备

20 如实施例 14 所述方法, 粗品用丙酮溶解, 用活性炭作为脱色剂得到罗库溴铵。 $[\alpha]_D^{20} + 30.9^\circ$, 收率: 91.3%, HPLC 纯度为: 99.7% 的罗库溴铵, 0.09% 的杂质 A, 0.06% 的杂质 F。

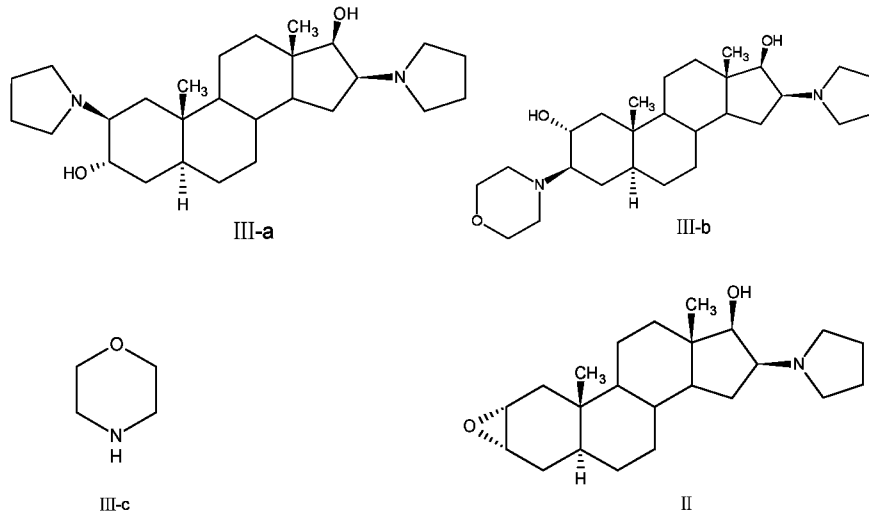
权利要求

1、一种高纯度的(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-2-(4-吗啉基)-16-(1-吡咯烷基)-雄甾烷-3,17-二醇(式 III 化合物),其纯度大于或等于 98%。



5 2、一种式(III)化合物的高纯度组合物,其中式(III)化合物的含量不小于 98%,并且任何一个单个杂质的含量不超过 0.5% HPLC 百分面积。

3、如权利要求 2 所述的高纯度组合物,所述的杂质包括式 III-a 化合物、式 III-b 化合物、式 III-c 化合物和/或式 II 化合物



10

4、如权利要求 3 所述的高纯度组合物,其中任何一个所述杂质的含量不超过 0.3% HPLC 百分面积。

5、一种制备高纯度式 III 化合物或其高纯度组合物的方法,包

括:

- (1) 由式III化合物粗品和至少一种有机溶剂组成第一混悬液;
- (2) 升温至固体全溶;
- (3) 加入至少一种抗溶性有机溶剂, 获得第二混悬液;
- 5 (4) 冷却第二混悬液使固体沉淀, 从第二混悬液中滤出固体, 干燥所得固体, 获得高纯度的式III化合物。

6、 如权利要求5所述的方法, 其中在步骤(1)的式III化合物粗品中, 式III-a化合物的量不超过2% HPLC百分面积, 式III-b化合物的量不超过10% HPLC百分面积, 式III-c化合物的量不超过2% HPLC百分面积, 式II化合物的量不超过2% HPLC百分面积。

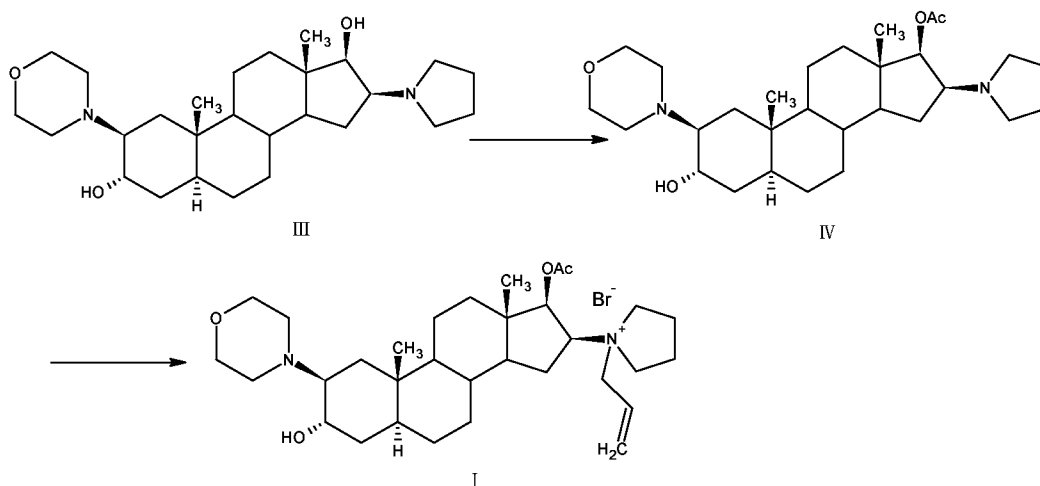
7、 如权利要求5所述的方法, 其中步骤(1)的有机溶剂为二氯乙烷、二氯甲烷、三氯甲烷、DMF、DMA、DMSO以及与其相似的溶剂或者它们的混合物。

8、 如权利要求5所述的方法, 其中步骤(2)的全溶温度一般为0℃至溶液沸点, 优选为20℃~80℃。

9、 如权利要求5所述的方法, 其中步骤(3)的抗溶性有机溶剂为甲醇、丙酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、正己烷、乙腈以及与其相似的溶剂或者它们的混合物。

10、 根据权利要求1的高纯度的式III化合物或根据权利要求2-4中任意一项的式(III)化合物的高纯度组合物在制备罗库溴铵中的应用。

11、一种以根据权利要求 1 的高纯度的式 III 化合物或根据权利要求 2-4 中任意一项的式 (III) 化合物的高纯度组合物为起始原料制备罗库溴铵的方法, 包括:



- 5 (1) 在至少一种有机溶剂中, 用至少一种酰化试剂在至少一种催化剂的作用下, 选择性的乙酰化式 III 化合物, 得到含式 IV 化合物;
- (2) 在至少一种含腈基的有机溶剂中, 式 IV 化合物与过量的烯丙基溴反应;
- 10 (3) 从步骤 (2) 的反应混和物中得到罗库溴铵粗品;
- (4) 将步骤 (3) 得到罗库溴铵粗品溶解在一种极性有机溶剂中形成溶液;
- (5) 将一种脱色剂加入步骤 (4) 得到的溶液中形成混悬液;
- (6) 将步骤 (5) 得到的混悬液过滤;
- 15 (7) 将步骤 (6) 得到的滤液滴入至少一种抗溶性有机溶剂中, 获得另一混悬液;

(8) 从步骤(7)得到的混悬液中滤出固体;干燥得到的固体,得到高纯度的罗库溴铵(式 I 化合物)。

12、 如权利要求 11 所述的方法,其中步骤(1)的有机溶剂为丙酮、乙腈以及与其相似的溶剂或者它们的混合物。

5 13、 如权利要求 11 所述的方法,其中步骤(1)的乙酰化试剂为乙酰氯或乙酸酐。

14、 如权利要求 11 所述的方法,其中步骤(1)的催化剂为三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、碳酸钠、碳酸氢钠或者它们的混合物。

10 15、 如权利要求 11 所述的方法,其中步骤(2)的含腈基的有机溶剂为乙腈、丙腈以及与其相似的溶剂或者它们的混合物。

16、 如权利要求 11 所述的方法,其中步骤(4)的极性有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、DMF、DMA、异丙醇、丙酮、乙腈、DMSO 以及与其相似的溶剂或者它们的混合物。

15 17、 如权利要求 11 所述的方法,其中步骤(5)的脱色剂为活性炭、硅胶和氧化铝以及与其相似的脱色剂或者它们的混合物。

18、 如权利要求 11 所述的方法,其中步骤(7)的抗溶性有机溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲醚、乙醚、正戊烷、正己烷、石油醚或它们的混合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/071820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07J43/-, A61K31/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG CAPLUS, rocuronium, CAS RN: 119302-20-4, 119302-91-9

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG Long-Tao et al, Study on the Synthetic Technique of Rocuronium Bromide, Periodical of Ocean University of China, Vol. 37 (Sup.), pages 147-150, July, 2007	1-4, 10
Y		11-18
A		5-9
Y	WO2007073424A1 (SICOR INC) , 28 Jun. 2007 (28.06.2007) See pages 7-9 of the description	11-18
A		5-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

27 Jun. 2010 (27.06.2010)

Date of mailing of the international search report

29 Jul. 2010 (29.07.2010)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

YANG Yi

Telephone No. (86-10)62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/071820

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2007073424A1	28.06.2007	WO2007033348A	22.03.2007
		CA2617816A	22.03.2007
		US2007117975A	24.05.2007
		US7569687B	04.08.2009
		CA2618272A	28.06.2007
		KR20070085703A	27.08.2007
		EP1828221A	05.09.2007
		US2007265237A	05.11.2007
		DE06803587T	22.11.2007
		ES2288811T	01.02.2008
		KR20080025763A	21.03.2008
		MX2008000933A	26.03.2008
		EP1924592A	28.05.2008
		JP2008519865T	12.06.2008
		JP2008522983T	03.07.2008
		US2009093632A	09.04.2009
		BRPI0605937A	26.05.2009
		US2009137794A	28.05.2009
		EP2107066A	07.10.2009
		EP2119723A	18.11.2009
		CN101687905A	31.03.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/071820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07J43/00(2006.01)i

A61P21/02(2006.01)i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/071820

A. 主题的分类		
见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07J43/-, A61K31/58		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, 罗库溴铵, rocuronium, CAS RN: 119302-20-4, 119302-91-9		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	张龙涛等, 罗库溴铵的合成方法研究, 中国海洋大学学报, 第 37 卷(增刊), 第 147-150 页, 2007 年 7 月 WO2007073424A1 (SICOR INC), 28.6 月 2007 (28.06.2007) 参见说明书第 7-9 页	1-4, 10
Y		11-18
A		5-9
Y		11-18
A		5-9
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 27.6 月 2010 (27.06.2010)		国际检索报告邮寄日期 29.7 月 2010 (29.07.2010)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 <p style="text-align: center;">杨轶</p> 电话号码: (86-10) 62086352

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/071820

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2007073424A1	28.06.2007	WO2007033348A	22.03.2007
		CA2617816A	22.03.2007
		US2007117975A	24.05.2007
		US7569687B	04.08.2009
		CA2618272A	28.06.2007
		KR20070085703A	27.08.2007
		EP1828221A	05.09.2007
		US2007265237A	05.11.2007
		DE06803587T	22.11.2007
		ES2288811T	01.02.2008
		KR20080025763A	21.03.2008
		MX2008000933A	26.03.2008
		EP1924592A	28.05.2008
		JP2008519865T	12.06.2008
		JP2008522983T	03.07.2008
		US2009093632A	09.04.2009
		BRPI0605937A	26.05.2009
		US2009137794A	28.05.2009
		EP2107066A	07.10.2009
		EP2119723A	18.11.2009
CN101687905A	31.03.2010		

A. 主题的分类

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07J43/00(2006.01)i

A61P21/02(2006.01)i