研究论文

苯磺顺阿曲库铵的工艺杂质及结晶条件

韩月文[1]，彭　朋[2]，刘甲甲[3]，陈香宇[4]，张福利[3]，赵传猛[3]*

（1. 上海工程技术大学，上海 201203；2. 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心，浙江杭州 310014；3. 中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，上海 201203；4. 博崤（杭州）生物制药有限公司，浙江杭州 311404）

摘要：分析苯磺顺阿曲库铵（**1**）粗品中8个有关物质的来源，并以（1*R*,2*R*）-1-[（3,4-二甲氧基苯基）甲基]-2-[3-（叔丁氧基）-3-氧代丙基]-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-2-甲基异喹啉鎓苯磺酸盐（**4**）为原料，通过酸解、酯化反应，定向合成了欧洲药典有关物质（杂质A、B、C、D、F、H、O）和非药典杂质（1*R*,2*R*）-1-（3,4-二甲氧基苄基）-2-（3-乙氧基-3-氧代丙基）-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓苯磺酸盐（**6**），结构均经^{1}H NMR、^{13}C NMR和HRMS确证。同时，通过对**1**结晶体系的考察，开发了一条杂质去除效果明显的结晶工艺，收率较高，适合工业化生产。

关键词：苯磺顺阿曲库铵；纯化；有关物质；定向合成；结晶

中图分类号：R614.2；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)09-1201-09

引用：韩月文，彭　朋，刘甲甲，等. 苯磺顺阿曲库铵的工艺杂质及结晶条件[J]. 中国医药工业杂志，2024, 55(9): 1201-1209. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.005

Process Impurities and Crystallization Conditions of Cisatracurium Besylate

HAN Yuewen[1], PENG Peng[2], LIU Jiajia[3], CHEN Xiangyu[4], ZHANG Fuli[3], ZHAO Chuanmeng[3]*

(1. Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201203; 2. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 3. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 4. Boxiao (Hangzhou) Biopharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 311404)

ABSTRACT: The sources of eight related substances in the crude product of cisatracurium besylate (**1**) were analyzed, and the related substances A, B, C, D, F, H, O included in EP and the non-pharmacopoeial impurity (**6**), named (1*R*,2*R*)-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(3-ethoxy-3-oxo-propyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium benzenesulfonate were synthesized by the acid hydrolysis and esterification with (1*R*,2*R*)-1-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-2-[3-(*tert*-butoxy)-3-oxy-propyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinolinium benzenesulfonate (**4**) as the starting material. The structures of these compounds were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and HRMS analyses. Additionally, a crystallization process with obvious impurity removal effect and high yield was developed, which was suitable for industrial production.

Key Words: cisatracurium besylate; purification; related substance; directional synthesis; crystallization

苯磺顺阿曲库铵（cisatracurium besylate，**1**），化学名为（1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*）-2,2'-（3,11-二氧代-4,10-二氧十三烷-1,13-二基）双[1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-2-甲基-1-[（3,4-二甲氧基苯基）甲基]异喹啉鎓]-二苯磺酸盐[1]，是一款非去极化型神经肌肉阻断剂，由英国葛兰素史克公司（GSK）研发，并于1996年获批上市，商品名为赛机宁®。该药通过拮抗乙酰胆碱，从而产生竞争性的神经肌肉传导阻滞作用。

收稿日期：2024-02-20

作者简介：韩月文（1998—），女，硕士研究生，专业方向：化学工程与技术。

通信作者：赵传猛（1982—），男，研究员，从事药物合成工艺的研究。E-mail：hotcmeng@163.com

1 作为全身麻醉的辅助剂，可在较浅的全身麻醉下，获得外科手术的肌肉松弛度[2]。更重要的是，临床剂量的**1**在使用时产生的代谢产物既没有肌松活性，也没有心血管不良反应[3]，相比于阿曲库铵和维库溴铵，安全性明显提高，是临床主流的肌松用药。

1　1 的工艺杂质研究

为了 **1** 的临床用药安全以及质量控制，对其有关物质的合成及结构鉴定进行研究，避免因杂质导致药物含量、活性降低，以及不良反应增加[4]。

1 的主要合成路线如图 1 所示[5—7]。以 (*R*)-四氢罂粟碱 (**2**) 为起始物，经迈克尔加成反应得到化合物 **3**；**3** 与苯磺酸甲酯经甲基化反应，得到 (1*R*,2*R*)-1-[(3,4- 二甲氧基苯基）甲基]-2-[3-(叔丁氧基)-3- 氧代丙基]-1,2,3,4- 四氢 -6,7- 二甲氧基 -2- 甲基异喹啉鎓苯磺酸盐 (**4**)；**4** 酸解后得到化合物 **5**，**5** 与 1,5- 戊二醇经酯化反应，得到目标产物 **1**。该路线的优势是可以通过结晶纯化步骤控制化合物 **4** 的手性纯度 (>99.6%)，进而有效减少 **1** 中的手性异构体，使 **1** 粗品的纯度达 96% 以上，降低了纯化难度，进而革除柱色谱纯化工艺。

粗品 **1** 经 HPLC 检测，结果如图 2 所示 [HPLC 归一化法：色谱柱 Kromasil 100-5-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 32.8 g/L 甲酸铵水溶液、乙腈和甲醇 (体积比 60 ∶ 20 ∶ 20)，等度洗脱；

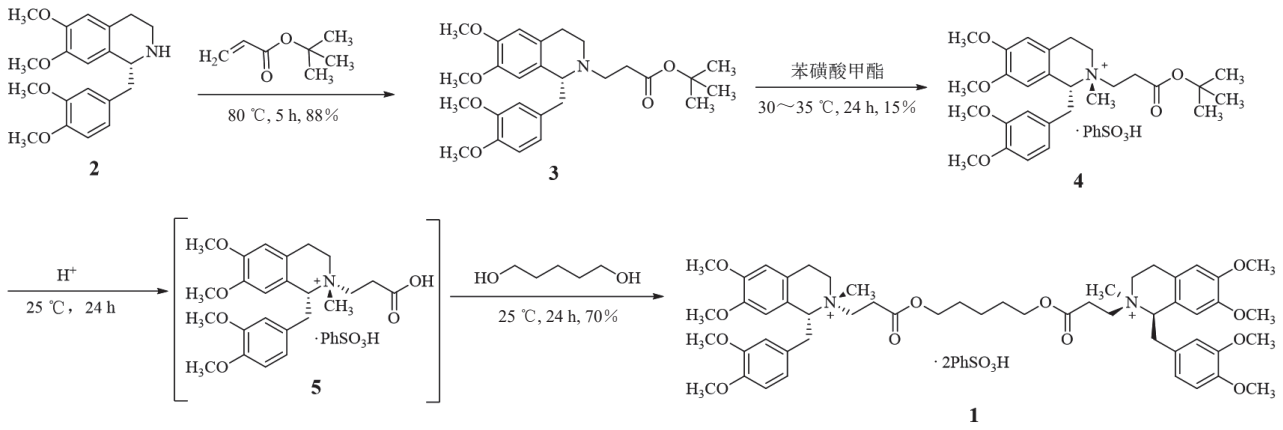
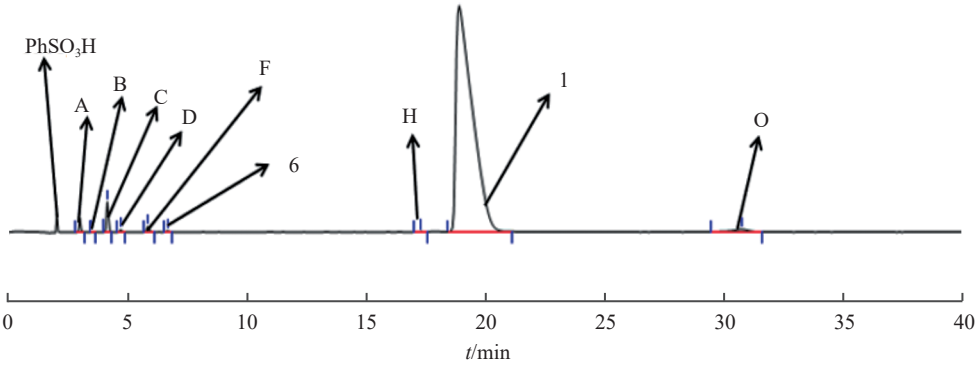


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**



A—杂质 A；B—杂质 B；C—杂质 C；D—杂质 D；F—杂质 F；6—**6**；H—杂质 H；1—**1**；O—杂质 O。

图 2　1 粗品的 HPLC 图谱

Fig.2　HPLC Chromatogram of Crude **1**

检测波长 280 nm；柱温 37 ℃；流速 0.50 mL/min；进样量 10.0 μL]。与 EP 10.0 版收载的杂质进行比对，发现粗品 **1** 中有少量杂质 A(0.58%)、杂质 B(0.02%)、杂质 C(1.51%)、杂质 D(0.15%)、杂质 F(0.42%)、杂质 H(0.17%) 和杂质 O(1.12%) 检出，对应保留时间分别为 3.00、3.51、4.15、4.71、5.84、17.32 和 30.68 min。

杂质 A 为 (1*R*,2*R*)-2-(2- 羧乙基)-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐，即未反应完的中间体 **5**，也可由 **1** 水解产生。

在合成 **4** 时，未反应完的原料 **2** 和苯磺酸甲酯反应会产生杂质 C，杂质 C 进一步和苯磺酸甲酯反应，生成杂质 B，即 (*R*)-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-6,7- 二甲氧基 -2,2- 二甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐。

由于 **1** 是季铵盐，在弱碱条件下会发生霍夫曼消除反应，降解为杂质 C 和杂质 O，即 (*R*)-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉和 (1*R*,2*R*)-2-[3-[5-(丙烯酰氧基) 戊氧基]-3- 丙酰基]-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐。

经检测，DCM 中有少量甲醇残留，中间体 **5** 与甲醇反应可生成杂质 D，即 (1*R*,2*R*)-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-6,7- 二甲氧基 -2-(3- 甲氧基 -3- 丙酰基)-2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐。

杂质 F 为 (1*R*,2*R*)-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-2-[3-[(5- 羟苯基) 氧代]-3- 丙酰基]-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐，是 **5** 与 1,5- 戊二醇反应产生的单酯化杂质，也可由 **1** 发生水解产生。

杂质 H 为 (1*R*,1'*R*,2*R*,2'*S*)-2,2'-(3,11- 二氧代 -4,10- 二氧十三烷 -1,13- 二基) 双 [1,2,3,4- 四氢 -6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1-[(3,4- 二甲氧基苯基) 甲基]- 异喹啉鎓] 二苯磺酸盐，是由中间体 **4** 中残留的异构体经苯磺酸水解后，与杂质 F 发生酯化反应生成。

除药典收载的杂质外，HPLC 图谱 (图 2) 中 RT=6.67 min 有 1 个未知杂质，含量 0.11%，将其命名为杂质 **6**，对其进行研究。经 LC-MS 检测后可见，杂质 **6** 的相对分子质量为 458，比杂质 A (430) 多 28，推测是杂质 A 中的酸结构变成了乙酯结构。通过杂质 A 合成获得乙酯产物，再与杂质 **6** 比对，发现二者保留时间一致，最终确定有关物质 **6** 为 (1*R*,2*R*)-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-2-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙基)-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐。

6 的合成路线，目前报道较少。专利 [8] 报道了以 3,4- 二氢罂粟碱为原料，与 3- 氯丙酸酯发生氮烷基化反应，再在手性催化剂 *N*- 甲酰哌啶酸酰胺、三氯硅烷和助剂作用下发生不对称还原反应，得 (*R*)-1-(3,4- 二甲氧基苄基)-2-(3- 乙氧基 -3- 丙酰基)-6,7- 二甲氧基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉苯磺酸盐，后与苯磺酸甲酯发生甲基化反应得到 **6**。收率 63%(以 3,4- 二氢罂粟碱计)，*ee* 值为 81.3%。该路线的缺点是最后一步甲基化会产生 2 个手性化合物，较难得到手性纯度较高的 **6**。本研究在此基础上进行优化 (图 3)，以 **4** 为原料，经苯磺酸酸解后，与乙醇经酯化反应得 **6**。总收率 88%(以 **4** 计)，纯度 97%。此路线在 **4** 中控制了手性，再简单地经过酸解、酯化即可得到 **6**，纯度和收率都较高。

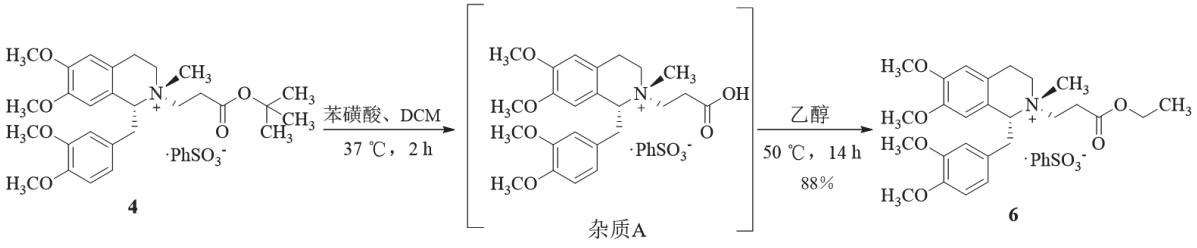


图 3 6 的改进合成路线

Fig.3 Improved Synthetic Route of **6**

由图2可知，**1**粗品中除**6**外，还有药典杂质A、B、C、D、F、H和O等。其中，参考文献[5,9—12]可制备杂质A、B、D、F和H，如图4所示。但参考文献[9,13]，未得到符合要求的杂质C、O。

参考文献[9]，以**4**为原料，DCM为溶剂，经三氟乙酸酸解，得杂质A。收率90.0%（以**4**计），纯度96.59%。

参考文献[10]，杂质C与苯磺酸甲酯经甲基化反应得到杂质B。收率72.0%（以**4**计），纯度95.68%。

以**4**为原料，以甲苯为溶剂，在25%氢氧化钠水溶液条件下发生霍夫曼消除反应得到杂质C。收率82.0%，纯度99.54%。该路线操作简单，且收率和纯度均较高。

参考文献[5]，以**4**为原料，经苯磺酸酸解后与甲醇发生酯化反应，得到杂质D。收率79.0%（以**4**计），纯度95.42%。

参考文献[11]，以**4**为原料，经苯磺酸酸解后与1,5-戊二醇发生酯化反应，得到杂质F。收率53.0%（以**4**计），纯度95.45%。

参考文献[12]，杂质F与（1*R*,2*S*）-2-（2-羧乙基）-1-（3,4-二甲氧基苄基）-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓苯磺酸酯（**7**）发生酯化反应，得到杂质H。收率44.0%（以**4**计），纯度93.68%。

以**4**为原料，经苯磺酸酸解后与5-羟基戊基丙烯酸酯发生酯化反应，得到杂质O，收率50.0%（以**4**计），纯度92.38%。该路线制得的杂质O的杂质较少，易分离纯化。

2　1结晶条件研究

1稳定性差、易降解，且分离难度大，研究纯

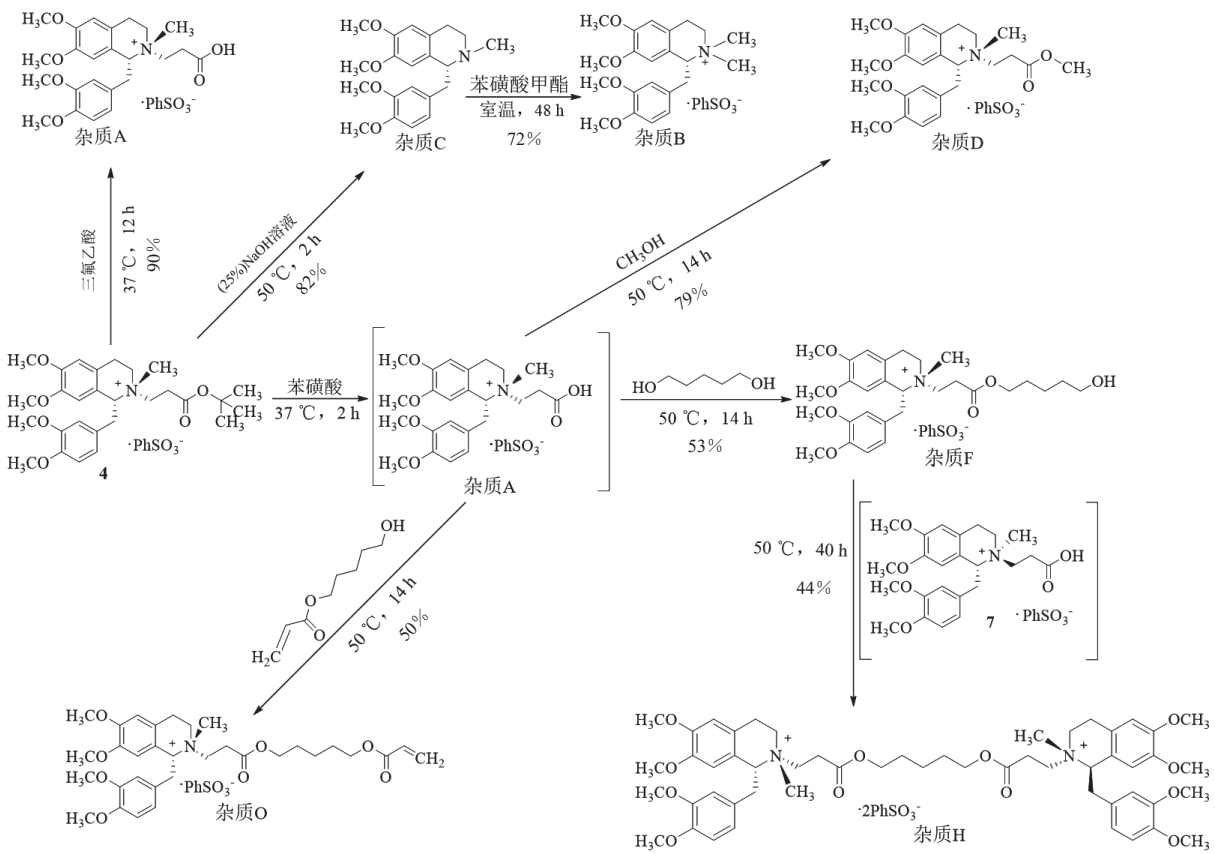


图4　杂质A、B、C、D、F、H和O的合成路线

Fig.4　Synthetic Routes of Impurities A, B, C, D, F, H and O

化工艺有重要意义。

本研究筛选常用结晶溶剂，发现 **1** 在醇类溶剂、DCM 和乙腈中易溶，在丙酮中可溶，在正己烷、正庚烷、醚类溶剂、甲苯、THF、二氧六环和乙酸乙酯中难溶。又由于醇类溶剂易与杂质 A 发生酯化反应。因此取 **1** 粗品（1 g），选择正己烷、乙醚、甲苯、THF、乙酸乙酯为不良溶剂，DCM、乙腈、丙酮为良性溶剂进行结晶，结果如表 1 所示。

由表 1 可知，仅乙醚 -DCM 和乙酸乙酯 - 丙酮体系（序号 3、16 和 17）会析出固体，其他体系中均是析出油状物或呈互溶状态（序号 2、4 ～ 15）。比较乙醚 -DCM 和乙酸乙酯 - 丙酮体系中析出的固体纯度，可见乙酸乙酯 - 丙酮体系对于产品的纯化效果更好，收率为 75.0%，纯度达 98.9%，杂质限度均控制在药典（ChP 2020 年版、EP 10.0 版、《美国药典 - 国家处方集》2021 年版）要求的范围内。为进一步提高结晶收率，探索在低温条件下进行结晶，发现收率有所提高，最终选择乙酸乙酯和丙酮（体积比 10 ∶ 1）的结晶体系、温度 25 ℃为最优结晶条件。该方法操作简单，成本较低，适合工业化生产。

实验部分

苯磺顺阿曲库铵（1）结晶

将 **1** 粗品（5.0 g，4.0 mmol）加至 100 mL 单口瓶中，加丙酮（50 mL）溶清。25 ℃条件下将上述溶液缓慢滴加至乙酸乙酯（500 mL）中，缓慢析出白色固体，搅拌 2 h。反应液在氮气保护下抽滤，滤饼于室温下减压干燥，得白色固体 **1**（3.7 g，75%）。mp 90 ～ 93 ℃（文献[1]：90 ～ 93 ℃）。纯度 98.9%（HPLC 归一化法，条件如前所述）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.76（d, *J*=1.6 Hz, 2H）, 7.74（d, *J*=2.3 Hz, 2H）, 7.22（d, *J*=0.7 Hz, 4H）, 7.21（d, *J*=1.5 Hz, 2H）, 6.54 ～ 6.58（m, 2H）, 6.45（d, *J*=4.0 Hz, 2H）, 6.41（s, 2H）, 6.35（dd, *J*=8.1、1.4 Hz, 2H）, 5.84（s, 2H）, 4.88（d, *J*=6.4 Hz, 2H）, 4.03 ～ 4.10（m, 6H）, 3.80（dd, *J*=12.0、7.4 Hz, 2H）, 3.69 ～ 3.74（m, 16H）, 3.57（d, *J*=5.4 Hz, 8H）, 3.42 ～ 3.48（m, 4H）, 3.30（s, 8H）, 3.14（s, 6H）, 2.76 ～ 2.88（m, 4H）, 1.60（dd, *J*=12.4、6.0 Hz, 4H）, 1.43 ～ 1.50（m, 2H）; ^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 170.36, 149.10, 148.28, 147.16, 146.31, 129.52, 128.09, 126.93, 125.86, 122.48, 121.71, 120.56, 113.23, 111.83, 111.14, 110.51, 70.83, 65.05, 60.38,

表 1　1 结晶条件考察[a]

Tab.1　Investigation on the Crystallization Conditions of **1**

序号	结晶溶剂	析出结果	HPLC 纯度 /%							
			1	杂质 A	杂质 C	杂质 D	杂质 F	杂质 H	杂质 O	**6**
1[b]	—	—	95.86	0.58	1.50	0.15	0.42	0.12	1.11	0.11
2	正己烷和 DCM（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	95.94	0.55	1.57	0.15	0.42	0.13	1.13	0.11
3	乙醚和 DCM（体积比 20 ∶ 1）	固体	96.28	0.55	1.46	0.13	0.38	0.11	1.01	0.08
4	甲苯和 DCM（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	96.09	0.52	1.52	0.13	0.40	0.12	1.13	0.09
5	THF 和 DCM（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	95.86	0.51	1.64	0.14	0.42	0.13	1.21	0.09
6	乙酸乙酯和 DCM（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	96.25	0.50	1.49	0.12	0.36	0.10	1.09	0.09
7	正己烷和乙腈（体积比 10 ∶ 1）	互溶	—	—	—	—	—	—	—	—
8	乙醚和乙腈（体积比 20 ∶ 1）	油状物[d]	96.14	0.52	1.50	0.14	0.38	0.12	1.11	0.09
9	甲苯和乙腈（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	96.14	0.55	1.55	0.13	0.45	0.11	1.17	0.11
10	THF 和乙腈（体积比 10 ∶ 1）	互溶	—	—	—	—	—	—	—	—
11	乙酸乙酯和乙腈（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	96.06	0.58	1.49	0.13	0.47	0.11	1.10	0.06
12	正己烷和丙酮（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	95.90	0.55	1.65	0.15	0.38	0.13	1.16	0.08
13	乙醚和丙酮（体积比 20 ∶ 1）	油状物[d]	95.90	0.57	1.54	0.13	0.40	0.12	1.18	0.08
14	甲苯和丙酮（体积比 10 ∶ 1）	油状物[d]	96.13	0.52	1.48	0.14	0.40	0.11	1.14	0.08
15	THF 和丙酮（体积比 10 ∶ 1）	互溶	—	—	—	—	—	—	—	—
16	乙酸乙酯和丙酮（体积比 10 ∶ 1）	固体	98.90	0.09	0.33	0.08	0.08	0.11	0.34	0.06
17[c]	乙酸乙酯和丙酮（体积比 8 ∶ 1）	固体	98.75	0.13	0.38	0.10	0.10	0.11	0.38	0.04

注：a—析晶温度为 25 ℃，2 h；b—粗品；c—析晶温度 0 ～ 5 ℃，2 h；d—检测对象先离心，去除溶剂后取油状物检测。

58.77, 56.34, 55.72, 55.58, 53.38, 46.62, 37.64, 27.70, 23.32, 22.49；HRMS(*m*/*z*): 464.235 4[M]$^{2+}$。

其中，杂质 A 为 0.08 %（EP 要求杂质 A ≤ 0.50 %，USP 要求杂质 A ≤ 0.20 %）；杂质 B 无检出（EP 要求杂质 B ≤ 0.50 %，USP 要求杂质 B ≤ 0.20 %）；杂质 C 为 0.36 %（EP 要求杂质 C ≤ 0.50 %，USP 要求杂质 C ≤ 0.60 %）；杂质 D 为 0.08 %（EP 和 USP 均要求杂质 D ≤ 0.40 %）；杂质 F 为 0.13 %（EP 和 USP 均要求杂质 F ≤ 0.50 %）；杂质 H 为 0.08 %（EP 和 USP 均要求杂质 H ≤ 0.80 %，ChP 要求杂质 H ≤ 1.50 %）；杂质 O 为 0.34 %（EP 要求杂质 O ≤ 0.50 %，USP 要求杂质 O ≤ 1.0 %）；有关物质 **6** 为 0.03 %（EP 和 USP 要求未知杂质≤ 0.10 %），各杂质均符合药典要求。

（1*R*,2*R*）-2-（2- 羧乙基）-1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐（杂质 A）

将 **4**（2.0 g，3.1 mmol，参考文献[9]自制）、DCM（20 mL）加至 50 mL 反应瓶中，溶清，再加入三氟乙酸（1 mL），于 37 ℃反应 12 h，TLC［展开剂：DCM 和甲醇（体积比 10 ∶ 1）］监测反应。反应液减压浓缩，剩余物用丙酮（30 mL×3）带蒸，得淡黄色油状物杂质 A（1.05 g，90.0 %），纯度 96.59 %（HPLC 归一化法，条件如前所述）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.79（d, *J*=1.5 Hz, 2H）, 7.29 ～ 7.39（m, 3H）, 6.64（d, *J*=8.3 Hz, 1H）, 6.56（s, 1H）, 6.42（dd, *J*=8.2、1.4 Hz, 1H）, 6.31（d, *J*=1.5 Hz, 1H）, 5.66（s, 1H）, 4.54（dd, *J*=9.6、2.5 Hz, 1H）, 3.93 ～ 4.12（m, 2H）, 3.81（s, 3H）, 3.77（s, 3H）, 3.64 ～ 3.71（m, 2H）, 3.59（s, 3H）, 3.48 ～ 3.56（m, 1H）, 3.31（s, 3H）, 3.27（dd, *J*=17.0、9.7 Hz, 2H）, 3.05（s, 3H）, 2.99（t, *J*=11.3 Hz, 2H）, 2.77（dd, *J*=12.3、10.7 Hz, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 171.21, 149.48, 148.96, 148.43, 147.11, 143.37, 130.90, 128.52, 126.47, 125.80, 122.68, 120.91, 120.19, 116.24, 113.37, 111.72, 111.31, 110.60, 71.26, 59.12, 55.87, 55.83, 55.39, 53.91, 46.75, 37.38, 30.91, 27.58, 23.13；HRMS(*m*/*z*): 430.221 9[M]$^+$。

（*R*）-1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉（杂质 C）

将 **4**（2.0 g，3.1 mmol，参考文献[9]自制）、甲苯（40 mL）加至 100 mL 反应瓶中，加入 25 %氢氧化钠水溶液（5 mL），于 50 ℃反应 2 h，TLC（条件同杂质 A）监测反应。反应液降至室温，用甲苯（20 mL×2）萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩后得棕色固体，经柱色谱［洗脱剂 A 为 DCM，B 为甲醇，梯度洗脱（0—20 min，A 98 %；20—50 min，A 96 %）］分离、纯化，得白色固体杂质 C（1.3 g，82.0 %）。mp 87 ～ 89 ℃（文献[14]：87 ～ 89 ℃）。纯度 99.54 %（HPLC 归一化法，条件如前所述）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.77（d, *J*=5.2 Hz,1H）, 6.63（dd, *J*=5.6、1.2 Hz, 1H）, 6.61（d, *J*=1.2 Hz,1H）, 6.56（s, 1H）, 6.06（s, 1H）, 3.85（s, 3H）, 3.84（s, 3H）, 3.79（3H, s）, 3.71（d, *J*=3.6 Hz, 1H）, 3.58（s, 3H）, 3.17（m, 2H）, 2.84（m, 1H）, 2.78（s, 2H）, 2.60（m, 1H）, 2.56（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 148.57, 148.55, 147.35, 147.32, 147.28, 146.34, 146.32, 121.87, 112.99, 111.16, 111.07, 110.98, 64.88, 55.92, 55.56, 46.97, 42.62, 40.89, 25.50；HRMS(*m*/*z*): 358.200 5[M+H]$^+$。

（*R*）-1-（3,4- 二甲氧基苄基）-6,7- 二甲氧基 -2,2- 二甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐（杂质 B）

将杂质 C（2.0 g，5.6 mmol）和乙腈（20 mL）加至 50 mL 反应瓶中，加入苯磺酸甲酯（1.9 g，11.2 mmol），室温搅拌反应 48 h，TLC（条件同杂质 A）监测反应。反应液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱剂 A 为 DCM，B 为甲醇，梯度洗脱（0—30 min，A 97 %；30—70 min，A 88 %）］分离、纯化，得白色固体杂质 B（2.1 g，72.0 %），纯度为 95.68 %（HPLC 归一化法，条件如前所述）。mp 147 ～ 150 ℃（易降解）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.88（dd, *J*=6.6、3.0 Hz, 2H）, 7.28 ～ 7.33（m, 3H）, 6.70（s, 1H）, 6.54 ～ 6.62（m, 2H）, 6.39（d, *J*=8.1 Hz, 1H）, 5.64（s, 1H）, 4.87（d, *J*=9.7 Hz, 1H）, 3.87（dd, *J*=12.6、7.5 Hz, 1H）, 3.80（s, 3H）, 3.78（s, 3H）, 3.73（s, 3H）, 3.63 ～ 3.70（m, 2H）, 3.62（s, 3H）, 3.34（d, *J*=6.7 Hz, 6H）, 3.05 ～ 3.18（m,

1H), 2.97(dd, *J*=18.1、5.9 Hz, 1H), 2.76(t, *J*=11.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ: 149.14, 149.12, 148.22, 146.93, 146.57, 146.53, 129.54, 128.21, 127.31, 125.87, 122.81, 121.90, 119.97, 113.44, 111.72, 111.05, 110.61, 71.96, 56.06, 55.93, 55.90, 55.47, 54.35, 53.51, 52.34, 50.46, 37.85, 23.66; HRMS(*m*/*z*): 372.216 2[M]$^+$。

(1*R*,2*R*)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-2-(3-甲氧基-3-丙酰基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓苯磺酸盐(杂质 D)

将 **4**(2.0 g，3.1 mmol，参考文献[5]自制)、DCM(20 mL)加至 50 mL 反应瓶中，加入苯磺酸(1.0 g，6.2 mmol)，控温 37 ℃反应 2 h，TLC(条件同杂质 A)监测反应。再加入甲醇(5 mL)，于 50 ℃反应 14 h，TLC(条件同杂质 A)监测反应。反应液减压浓缩，剩余物经柱色谱[洗脱剂 A 为 DCM，B 为甲醇，梯度洗脱(0—30 min，A 98%；30—80 min，A 95%)]分离、纯化，得白色固体杂质 D(1.46 g，79.0%)，纯度 95.42%(HPLC 归一化法，条件如前所述)。mp 187 ～ 190℃(易降解)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 7.60(dd, *J*=7.6、1.8 Hz, 2H), 7.28 ～ 7.33(m, 3H), 6.85(d, *J*=9.4 Hz, 2H), 6.61(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.55(dd, *J*=8.2、1.7 Hz, 1H), 5.76(d, *J*=2.8 Hz, 2H), 4.83(dd, *J*=10.0、4.0 Hz, 1H), 3.84 ～ 3.94(m, 2H), 3.70 ～ 3.84(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.35(s, 6H), 3.27(d, *J*=7.4 Hz, 3H), 2.97(s, 3H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 170.74, 149.09, 148.90, 148.46, 146.62, 128.81, 128.37, 128.08, 125.94, 122.85, 122.17, 121.78, 114.49, 112.30, 112.26, 111.73, 69.69, 57.98, 56.07, 55.99, 55.94, 55.39, 55.26, 53.92, 52.53, 46.76, 36.90, 27.19, 23.29; HRMS(*m*/*z*): 444.237 2[M]$^+$。

(1*R*,2*R*)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-2-[3-[(5-羟苯基)氧代]-3-丙酰基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓苯磺酸盐(杂质 F)

将 **4**(2.0 g，3.1 mmol，参考文献[11]自制)加至 50 mL 三口瓶中，加入 DCM(20 mL)、苯磺酸(1.0 g，6.2 mmol)，于 37 ℃反应 2 h，TLC(条件同杂质 A)监测反应。依次加 1,5-戊二醇(1.6 g，15.5 mmol)、4A 球状分子筛(10.0 g)，共沸带水 14 h，TLC(条件同杂质 A)监测反应。反应液降至室温后过滤，用 DCM(10 mL)淋洗，有机相减压浓缩，得棕色油状物，经柱色谱[洗脱剂 A 为 DCM，B 为甲醇，梯度洗脱(0—60 min，A 98%；60—180 min，A 93%)]分离、纯化，得白色固体杂质 F(1.1 g，53.0%)，纯度 95.45%(HPLC 归一化法，条件如前所述)。mp 105 ～ 108 ℃(易降解)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$-D_2O)δ: 7.83(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.80 ～ 7.82(m, 1H), 7.30(d, *J*=1.8 Hz, 2H), 7.28(d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.65(t, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.40 ～ 6.46(m, 2H), 5.88(d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.83(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.14(t, *J*=6.0 Hz, 3H), 4.05(dd, *J*=9.6、4.5 Hz, 1H), 3.83 ～ 3.88(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.78(d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.65(d, *J*=5.8 Hz, 3H), 3.62(d, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.53(t, *J*=5.7 Hz, 3H), 3.37(d, *J*=2.9 Hz, 3H), 3.26 ～ 3.32(m, 2H), 3.19(s, 3H), 2.97(dd, *J*=18.1、6.3 Hz, 1H), 2.85(dd, *J*=13.1、9.7 Hz, 1H), 1.63(dt, *J*=12.7、6.4 Hz, 2H), 1.42 ～ 1.55(m, 4H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ: 170.12, 149.34, 149.11, 148.40, 147.27, 146.14, 129.56, 128.10, 126.78, 125.90, 122.50, 121.59, 120.47, 113.27, 111.80, 111.19, 110.57, 71.12, 65.61, 61.96, 58.84, 56.00, 55.95, 55.91, 55.60, 53.59, 53.44, 46.79, 37.69, 31.95, 27.98, 23.38, 22.32; HRMS(*m*/*z*): 516.293 9[M]$^+$。

(1*R*,2*R*)-2-[3-[5-(丙烯酰氧基)戊氧基]-3-丙酰基]-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓苯磺酸盐(杂质 O)

将 **4**(2.0 g，3.1 mmol，参考文献[5]自制)加至 100 mL 反应瓶中，依次加入 DCM(40 mL)和苯磺酸(1.5 g，9.3 mmol)，于 37 ℃反应 2 h，TLC(条件同杂质 A)监测反应。向反应液中加入 5-羟基戊基丙烯酸酯(0.6 g，3.9 mmol)，加热至 50 ℃回流带水 14 h，TLC(条件同杂质 A)监测反应。有机相用水洗涤 2 次后，干燥，减压浓缩，剩余物经柱色谱[洗脱剂 A 为 DCM，B 为甲醇，梯度洗脱(0—30 min，

A 98%；30—80 min，A 96%）］分离、纯化，得白色固体杂质 O（1.1 g，50.0%）。mp 96 ～ 99 ℃（易降解）。纯度 92.38%（HPLC 归一化法，条件如前所述）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.82 ～ 7.87（m, 2H）, 7.31（d, *J*=4.0 Hz, 3H）, 6.68（d, *J*=6.1 Hz, 1H）, 6.61（s, 1H）, 6.52（s, 1H）, 6.45（d, *J*=5.7 Hz, 1H）, 6.38（d, *J*=17.3 Hz, 1H）, 6.10（ddd, *J*=17.3、10.4、1.9 Hz, 1H）, 5.94（s, 1H）, 5.81（d, *J*=10.4 Hz, 1H）, 4.93（s, 1H）, 4.23 ～ 4.32（m, 1H）, 4.08 ～ 4.16（m, 5H）, 3.82（s, 3H）, 3.81（s, 3H）, 3.68（s, 3H）, 3.63（d, *J*=6.5 Hz, 1H）, 3.43（s, 3H）, 2.76（s, 5H）, 2.55（t, *J*=6.2 Hz, 1H）, 1.68（s, 5H）, 1.52 ～ 1.61（m, 2H）, 1.42（dd, *J*=7.7、4.8 Hz, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 170.10, 166.31, 149.44, 149.16, 148.47, 147.39, 145.92, 130.77, 130.58, 129.61, 128.49, 128.10, 12.72, 125.94, 122.46, 121.48, 120.41, 113.37, 111.84, 111.24, 110.68, 71.50, 65.66, 64.27, 58.84, 56.11, 56.01, 55.92, 55.73, 53.96, 47.22, 37.80, 29.69, 28.24, 28.10, 28.04, 23.53, 22.39；HRMS（*m*/*z*）: 570.304 6［M］$^+$。

（1*R*,1'*R*,2*R*,2'*S*）-2,2'-（3,11- 二氧代 -4,10- 二氧十三烷 -1,13- 二基）双［1,2,3,4- 四氢 -6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1-［（3,4- 二甲氧基苯基）甲基］异喹啉鎓］- 二苯磺酸盐（杂质 H）

将 **7**（1.0 g，1.5 mmol，参考文献[12]自制）和 DCM（20 mL）加至 50 mL 反应瓶中，加入苯磺酸（0.5 g，3.1 mmol），37 ℃下反应 2 h，TLC（条件同杂质 A）监测反应。向反应液中依次加入杂质 F（1.0 g，1.3 mmol）、4A 球状分子筛（5.0 g），加热至 50 ℃回流带水反应 40 h，TLC［展开剂 DCM 和甲醇（体积比 7 ∶ 1）］监测反应。反应液降至室温，抽滤，滤饼用 DCM（10 mL）淋洗，有机相用去离子水（5 mL）洗涤，水相调至 pH 4 ～ 4.5 时，有机相经无水硫酸钠干燥后，抽滤，减压浓缩后，加至 DCM（3.8 mL）中，溶清，再缓慢滴加至乙醚（84 mL）中，有大量白色固体析出，滴毕，于冰水浴条件下搅拌 2 h，在氮气保护下进行抽滤，滤饼于室温下减压干燥 1 h，得白色固体杂质 H（0.82 g，44.0%）。mp 105 ～ 109 ℃（易降解）。纯度 93.68%（HPLC 归一化法，条件如前所述）。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.79 ～ 7.86（m, 4H）, 7.21 ～ 7.28（m, 7H）, 6.64（s, 2H）, 6.48 ～ 6.53（m, 4H）, 6.31（d, *J*=8.1 Hz, 2H）, 5.57（s, 2H）, 4.64 ～ 4.79（m, 2H）, 3.97（dt, *J*=11.2、5.7 Hz, 2H）, 3.89（dt, *J*=11.0、5.6 Hz, 2H）, 3.78（dd, *J*=12.8、7.1 Hz, 4H）, 3.73（s, 6H）, 3.70（s, 7H）, 3.57（s, 12H）, 3.40（q, *J*=7.0 Hz, 2H）, 3.26（s, 6H）, 2.87 ～ 3.15（m, 12H）, 2.74（t, *J*=11.3 Hz, 2H）, 1.42 ～ 1.52（m, 4H）, 1.27 ～ 1.36（m, 2H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）δ: 169.93, 149.22, 149.02, 148.15, 146.97, 146.83, 129.38, 128.11, 127.30, 125.94, 122.95, 121.33, 120.32, 113.63, 111.75, 110.99, 110.71, 70.67, 65.83, 64.98, 56.65, 56.11, 55.90, 55.85, 55.52, 53.54, 48.89, 37.63, 27.83, 23.43, 22.57, 15.27；HRMS（*m*/*z*）: 464.253 4［M］$^{2+}$。

（1*R*,2*R*）-1-（3,4- 二甲氧基苄基）-2-（3- 乙氧基 -3- 氧代丙基）-6,7- 二甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓苯磺酸盐（有关物质 **6**）

将 **4**（2.0 g，3.1 mmol，参考文献[5]自制）和 DCM（20 mL）加至 50 mL 反应瓶中，加入苯磺酸（1.0 g，6.2 mmol），在 37 ℃下反应 2 h，TLC（条件同杂质 A）监测反应。反应液中加入乙醇（5 mL），于 50 ℃下反应 14 h，TLC（条件同杂质 A）监测反应。反应液减压浓缩后，得棕色油状物，经柱色谱［洗脱剂 A 为 DCM，B 为甲醇，梯度洗脱（0—30 min，A 98 %；30—80 min，A 96 %）］分离、纯化，得白色固体 **6**（1.5 g，90.0 %）。mp 192 ～ 195 ℃（易降解）。纯度 96.7%（HPLC 归一化法，条件如前所述）。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.91（s, 2H）, 7.74（d, *J*=6.4 Hz, 4H）, 7.22 ～ 7.34（m, 5H）, 6.57（d, *J*=41.8 Hz, 2H）, 6.39（s, 2H）, 5.23（s, 2H）, 4.70（s, 1H）, 4.04（d, *J*=54.3 Hz, 3H）, 3.72（d, *J*=17.7 Hz, 6H）, 3.59（s, 3H）, 3.34（s, 3H）, 3.07（d, *J*=82.8 Hz, 6H）, 1.12 ～ 1.22（m, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 170.26, 149.08, 149.07, 148.73, 148.44, 146.64, 128.87, 128.37, 128.09, 125.93, 122.81, 122.19, 121.76, 114.47, 112.26, 112.25, 111.71, 69.70, 61.30, 57.98,

56.05, 55.98, 55.93, 55.37, 55.27, 53.90, 53.86, 46.76, 36.93, 27.30, 23.27, 14.48；HRMS(*m*/*z*)：458.2524[M]$^+$。

参考文献：

[1] 柴 奇，刘学娜，郭美辰，等．苯磺顺阿曲库铵合成工艺的研究进展[J]．中国现代应用药学，2017, **34**(3)：475-478．

[2] 张艳红，齐 芬，范丽梅，等．注射用顺苯磺酸阿曲库铵对全身麻醉手术患者应激反应和围拔管期残余肌松效应的影响[J]．中国医药指南，2023, **21**(19)：97-99．

[3] FISHER D M, CANFELL P C, FAHEY M R, *et al*. Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination[J]. *Anesthesiology*, 1986, **65**(1)：6-12．

[4] 许润娟．药物的杂质及杂质检查[J]．中医药学刊，2005, **23**(7)：1321-1325．

[5] Chemagis Ltd. Novel isoquinolinium compounds useful in the preparation of cisatracurium and associated intermediates: WO, 2008132746A1[P]. 2008-11-06.

[6] ARAD O, NADDAKA V, KLOPFER E, *et al*. Cisatracurium derivatives preparation and uses thereof: WO, 2009133556 A2[P]. 2009-11-05.

[7] 上海特化医药科技有限公司．顺苯磺酸阿曲库铵的制备方法：中国，112047883A[P]．2020-12-08．

[8] 连云港贵科药业有限公司．一种手性3-(*N*-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉)丙酸酯苯磺酸盐的制备方法：中国，116496214A[P]．2023-07-28．

[9] 上海药坦药物研究开发有限公司．一种顺苯磺酸阿曲库铵的制备方法：中国，113372271A[P]．2021-09-10．

[10] 珠海润都制药股份有限公司．一种苯磺顺阿曲库铵杂质C苯磺酸盐的制备方法：中国，111039868A[P]．2020-04-21．

[11] BŁAZEWICZ A, FIJAŁEK Z, WAROWNA-GRZEŚKIEWICZ M, *et al*. Determination of atracurium, cisatracurium and mivacurium with their impurities in pharmaceutical preparations by liquid chromatography with charged aerosol detection[J]. *J Chromatogr A*, 2010, **1217**(8)：1266-1272．

[12] 山东铂源药业股份有限公司．苯磺顺阿曲库铵手性异构体杂质的制备方法：中国，115947685A[P]．2023-04-11．

[13] 武汉绿合医药科技有限公司．一种苯磺顺阿曲库铵杂质O的制备方法：中国，114539146A[P]．2022-05-27．

[14] 盖德化工网．85-63-2阿曲库铵杂质C[EB/OL]．(2022-11-01)[2024-05-17]．https://china．guidechem．com/2952212/detail．html．