

(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
2018年12月20日 (20.12.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/227553 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 209/34 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/088651
- (22) 国际申请日: 2017年6月16日 (16.06.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 浙江华海立诚药业有限公司 (ZHEJIANG HUAHAI LICHENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。浙江华海药业股份有限公司 (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。
- (72) 发明人: 涂国良 (TU, Guoliang); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。徐中明 (XU, Zhongming); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。周涛 (ZHOU, Tao); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。黄文锋 (HUANG, Wenfeng); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。张士文 (ZHANG, Shiwen); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。
- (74) 代理人: 北京柏杉松知识产权代理事务所 (普通合伙) (PATENTSINO IP FIRM); 中国北京市西城区北三环中路27号商厦大厦413室, Beijing 100029 (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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: METHOD FOR PURIFYING ROPINIROLE HYDROCHLORIDE

(54) 发明名称: 盐酸罗匹尼罗的纯化方法

(57) Abstract: Provided is a method for purifying ropinirole hydrochloride (4-2-di-n-propylaminoethyl-1,3-dihydro-2H-indole-2-ke-tohydrochloride). The method comprises: adding ropinirole hydrochloride containing a monopropyl impurity A into water, adding an organic solvent, stirring and dissolving at a room temperature, adding alkali, stirring, standing, demixing, and removing an aqueous layer; optionally, drying the organic layer by using anhydrous magnesium sulfate, and filtering; and adding acyl chloride or acid anhydride into the organic layer, stirring, concentrating the organic layer to be dry, adding an organic solvent into the obtained oily matter, adding concentrated hydrochloric acid, and stirring, so as to obtain the ropinirole hydrochloride. By using the method, the impurity A in the ropinirole hydrochloride can be effectively removed, and the ropinirole hydrochloride can be obtained with a high yield and a high purity, so that the impurity A is controlled and the purity of the product reaches a medicinal standard.

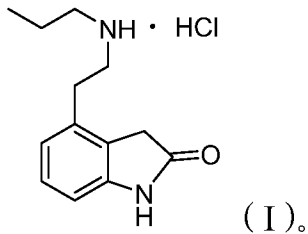
(57) 摘要: 提供一种盐酸罗匹尼罗4-2-二正丙基胺乙基-1, 3-二氢-2H-吲哚-2-酮盐酸盐的纯化方法。该方法包括: 将含有杂质A单丙基罗匹尼罗的盐酸罗匹尼罗加入水中, 并加入有机溶剂, 室温下搅拌溶清加入碱, 搅拌后静置分层, 除去水层, 任选地用无水硫酸镁干燥有机层并过滤, 向有机层加入酰氯或酸酐, 搅拌后, 浓缩有机层至干, 向得到的油状物中加入有机溶剂, 加入浓盐酸搅拌后得到盐酸罗匹尼罗。所述方法能够有效地除去盐酸罗匹尼罗中的杂质A, 能够以较好的收率和纯度获得盐酸罗匹尼罗, 从而控制杂质A使产品纯度达到药用标准。

WO 2018/227553 A1

盐酸罗匹尼罗的纯化方法

技术领域

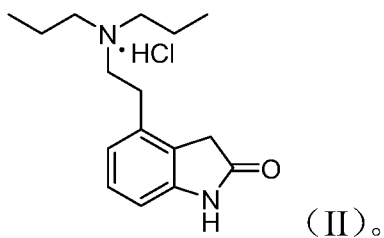
本发明涉及盐酸罗匹尼罗的纯化方法，特别地，涉及去除盐酸罗匹尼罗杂质 A 单丙基罗匹尼罗的纯化方法。杂质 A 的结构 (I) 为：



背景技术

盐酸罗匹尼罗由 GlaxoSmithKline(GSK)开发,美国食品药品监督管理局(FDA)批准第一个盐酸罗匹尼罗(Ropinirole hydrochloride)仿制药。

盐酸罗匹尼罗用于治疗中度到重度的多动腿综合征 (Restless Legs Syndrome, RLS)。除此之外, FDA 还曾批准盐酸罗匹尼罗用于治疗帕金森氏症。因为盐酸罗匹尼罗治疗帕金森氏症的用途受到了专利保护, 所以盐酸罗匹尼罗仿制药仅能获准治疗多动腿综合征。一旦原研药厂的盐酸罗匹尼罗治疗帕金森氏症的用途专利期满后, 仿制药生产商才可能寻求获准该药治疗帕金森氏症的可能。盐酸罗匹尼罗的结构式为如以下式 (II) 所示:



目前专利或者非专利文献已报道的制备盐酸罗匹尼罗的方法主要有五种, 其分别以 2-甲基-3-硝基-苯甲酸为原料 (US4452808)、以 3-溴乙基苯胺为原料 (WO1994/015918)、以异苯并二氢吡喃为原料 (EP0300614、US4997954)、以 4-吡啶甲醛为原料 (US2007032540)、以邻溴乙基苯甲醛为

原料 (US0156505) 合成盐酸罗匹尼罗。

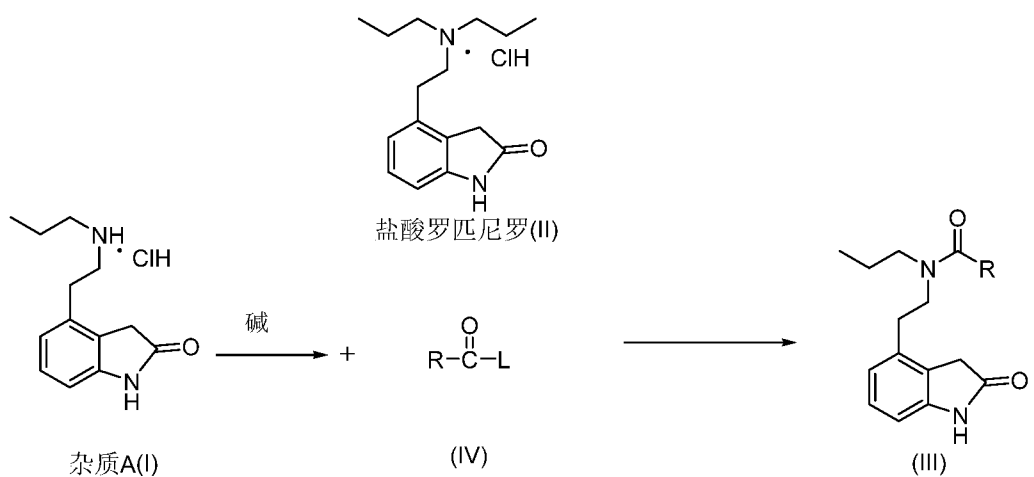
具体而言, 专利 US4452808 以 2-甲基-3-硝基-苯甲酸为原料, 利用硼烷氢化反应, 加氯化亚砷制得酰氯、腈化、水解得到 2-甲基-3-硝基-苯乙酸, 然后再制得酰胺, 加氢还原、缩合、氧化水解, 最后加氢还原, 成盐得到盐酸罗匹尼罗; 专利 WO1994/015918 以 3-溴乙基苯胺为原料, 经过成环、氧化、取代、还原得到盐酸罗匹尼罗; 而专利 EP0300614、US4997954 以异苯并二氢吡喃为原料, 经过溴化开环, 在强碱作用下制得硝基苯乙烯化合物, 再经过闭环、还原、取代反应得到盐酸罗匹尼罗; 专利 US2007032540 以 4-吡啶甲醛为原料, 经过硝基甲烷反应得到硝基苯乙烯化合物, 再经过加氢还原、与丙酸加成、还原, 最后氧化得到盐酸罗匹尼罗; 最后, 专利 US0156505 以邻溴乙基苯甲醛为原料, 经取代、与硝基甲烷反应得到硝基苯乙烯化合物, 再经过环化、氧化、水解等得到盐酸罗匹尼罗。

但是上述文献都未提及一个重要的生产问题, 即在盐酸罗匹尼罗生产的一步中间体中, 因氧化过强产生副产物单丙基杂质, 在最后一道工序时, 该杂质转变为盐酸罗匹尼罗杂质 A, 即单丙基罗匹尼罗, 该杂质在诸多合成路线中都会产生。特别要提出的是, 在专利 US4452808 中, 该杂质 A 是合成盐酸罗匹尼罗的中间体中含有的副产物, 经过氢化还原再成盐得到含有杂质 A 的盐酸罗匹尼罗。由于该杂质 A 结构与盐酸罗匹尼罗产品相似, 很难用常规手段实现分离。常用的溶剂洗涤、打浆、重结晶等方法很难去除杂质 A, 同时还会影响盐酸罗匹尼罗产品的收率。因此需要一种简便、廉价以及有效的纯化工艺来除去该杂质 A。

发明内容

发明人研发了一种盐酸罗匹尼罗 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐的纯化方法, 能够简便、廉价以及有效地除去杂质 A (结构式 I)。

具体而言, 本发明提供了结构式(II)所示的盐酸罗匹尼罗 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐的纯化方法, 其包括如下步骤:



其中，-R 代表 C₁-C₆ 的烷基或 C₆-C₁₀ 的芳香族基团；-L 代表卤素-X，或酰氧基 -O-C(=O)- ；其中卤素可以为氟、氯、溴或碘；

(1) 将含有结构式 (I) 所示的杂质 A 单丙基罗匹尼罗的盐酸罗匹尼罗与水 and 有机溶剂混合，室温下搅拌溶清加入碱，搅拌后静置分层，除去水层；其中所述有机溶剂为非质子溶剂；所述碱为碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或者为由 C₁-C₆ 烷基单取代或多取代的胺；

(2) 将得到的有机层用无水硫酸镁干燥，过滤；或有机层不加无水硫酸镁，直接进行下步操作；

(3) 向有机层中加入结构式 (IV) 的酰卤或酸酐，搅拌并浓缩；

(4) 浓缩至干后，向得到的油状物中加入有机溶剂，加入浓盐酸搅拌后，得到盐酸罗匹尼罗；其中所述有机溶剂为醇。

上述步骤(1)中，室温下搅拌溶清加入碱之后，例如可搅拌 20 分钟以上，然后静置分层。其中有机溶剂的以毫升计的体积用量可为盐酸罗匹尼罗以克计的质量的 2~20 倍，优选为 5~15 倍，更优选为 8~12 倍。水的以毫升计的体积用量可为盐酸罗匹尼罗以克计的质量的 5~20 倍。步骤 (1) 中碱的摩尔用量为盐酸罗匹尼罗摩尔用量的 1.5~25 倍，优选为 5~15 倍。此外，步骤 (1) 中的有机溶剂可为二氯甲烷、正己烷、环己烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二甲苯或甲基叔丁基醚。步骤 (1) 中的碱可以选自碳酸钠、氢氧化钾、

氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺或二异丙基胺。

步骤(3)中，向有机层中加入酰卤或酸酐，可搅拌例如 10 分钟，浓缩。酰卤或酸酐的摩尔用量可为盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量的 1~5 倍。除杂试剂酰卤或酸酐可选自乙酰氯、丙酰氯、苯甲酰氯、乙酸酐或苯甲酸酐等；优选为乙酰氯、苯甲酰氯或乙酸酐。酰卤或酸酐的摩尔用量为盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量的 1~5 倍。

步骤(4)中，加入浓盐酸搅拌后，可将料液冷却、甩滤并烘干得到盐酸罗匹尼罗。步骤(4)中，可将有机层浓缩至干后，向得到的油状物中加入一定量的有机溶剂，溶剂以毫升计的体积用量可为盐酸罗匹尼罗以克计的重量的 2~20 倍。控制反应液温度为 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ，缓慢加入一定量的浓盐酸，浓盐酸的用量可为盐酸罗匹尼罗摩尔用量的 2~10 倍，优选 2~5 倍。继续搅拌例如 30 分钟。可将料液冷却至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 并继续搅拌 40 分钟，甩滤并烘干得到盐酸罗匹尼罗。其中，所使用浓盐酸的质量浓度为 37%，其用量以浓盐酸中的 HCl 的量来计算。其中步骤 (4) 的有机溶剂可为甲醇、乙醇、异丙醇或正丁醇。

以上各步骤中均需要严格做好氮气保护。

本发明通过上述方法，能够有效除去盐酸罗匹尼罗中的杂质 A，能够以较好的收率和纯度获得盐酸罗匹尼罗，从而控制杂质 A 使产品纯度达到药用标准。

具体实施方式

以下的实施例在于详细说明本发明，而非限制本发明。

所有过程均需做好氮气保护，后面不再反复说明。

实施例 1

取 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐（盐酸罗匹尼罗，结构式 II）（8.9g，0.03 摩尔）、二氯甲烷 90ml、纯化水 135ml 于 250ml 烧瓶中搅拌，同时缓慢加入氢氧化钠（6g，0.15 摩尔）。加毕后继续搅拌 20 分钟，静置分层。去掉水层，用 3g 无水硫酸镁干燥有机层，搅拌 30 分钟，过滤并

分离有机层。

向有机层中加入盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量 2 倍的乙酰氯, 搅拌 10 分钟, 浓缩至干得到油状物。

向得到的油状物中加入 125ml 异丙醇, 控制反应液温度 $15 \pm 5^\circ\text{C}$, 缓慢加入 9.0g 浓盐酸 (质量浓度为 37%), 加入完毕后, 继续搅拌 30 分钟。最后将料液冷却至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 继续搅拌 1h, 甩滤至干。

烘干得到盐酸罗匹尼罗粗品, 收率 90%。HPLC 检测纯度为 99.89%, 杂质 A 含量为未检出 (N.D)。

盐酸罗匹尼罗有关物质的 HPLC 分析方法如下:

仪器: 高效液相色谱仪配备紫外检测器

色谱柱: Waters XterraTM RP18250 \times 4.6mm, 5 μm

流动相 A: 2.84g Na_2HPO_4 溶于 1000ml 水中, 用 1 摩尔/L 的 NaOH 调 pH11.0

流动相 B: 乙腈

稀释液: 流动相 A: 流动相 B=70: 30 (%V/V)

色谱柱温: 25°C 检测波长: 250nm

流速: 1.0ml/分钟 运行时间: 35 分钟

进样量: 20 μL

梯度表:

时间(分钟)	流动相 A (%V/V)	流动相 B (%V/V)
0 → 7.5	72	28
1.5 → 13	72 → 52	28 → 48
13 → 20	52	48
20 → 28	52 → 72	48 → 28

28 → 35	72	28
---------	----	----

称取 50mg 盐酸罗匹尼罗标准品，精密称定于 100ml 容量瓶中，用稀释液溶解并稀释至刻度，混匀（盐酸罗匹尼罗浓度 500 μ g/ml）。

实施例 2

取 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐（盐酸罗匹尼罗，结构式 II）（8.9g，0.03 摩尔）、正己烷 90ml、纯化水 135ml 于 250ml 烧瓶中搅拌，同时缓慢加入 8.4g 氢氧化钾。加毕后继续搅拌 20 分钟，静置分层，去掉水层。

有机层中加入盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量 2 倍的乙酸酐，搅拌 10 分钟，浓缩至干得到油状物。

向得到的油状物中加入 125ml 乙醇，控制反应液温度 $15 \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，缓慢加入 9.0g 浓盐酸，加入完毕后，继续搅拌 30 分钟。最后将料液冷却至 $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 1h，甩滤至干。

烘干得到盐酸罗匹尼罗粗品，收率 88%。HPLC 检测纯度为 99.91%，杂质 A 含量 0.02%。

实施例 3

取 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐（盐酸罗匹尼罗结构式 II）（8.9g，0.03 摩尔）、乙酸乙酯 90ml、纯化水 135ml 于 250ml 烧瓶中搅拌，同时缓慢加入 15.9g 碳酸钠。加毕后继续搅拌 20 分钟，静置分层。去掉水层，用 3g 无水硫酸镁干燥有机层，搅拌 30 分钟，过滤并分离有机层。

有机层中加入盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量 2 倍的丙酰氯，搅拌 10 分钟，浓缩至干得到油状物。

向得到的油状物中加入 125ml 甲醇，控制反应液温度 $15 \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，缓慢加入 9.0g 浓盐酸，加入完毕后，继续搅拌 30 分钟。最后将料液冷却至 $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 1h，甩滤至干。

烘干得到盐酸罗匹尼罗粗品，收率 85%。HPLC 检测纯度为 99.88%，杂质 A 含量 0.01%。

实施例 4

取 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐（盐酸罗匹尼罗，结构式 II）（8.9g，0.03 摩尔）、甲苯 90ml、纯化水 135ml 于 250ml 烧瓶中搅拌，同时缓慢加入 20.7g 碳酸钾。加毕后继续搅拌 20 分钟，静置分层。去掉水层，用 3g 无水硫酸镁干燥有机层，搅拌 30 分钟，过滤并分离有机层。

有机层中加入盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量 2 倍的苯甲酰氯，搅拌 10 分钟，浓缩至干得到油状物。

向得到的油状物中加入 125ml 异丙醇，控制反应液温度 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ，缓慢加入 9.0g 浓盐酸，加入完毕后，继续搅拌 30 分钟。最后将料液冷却至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 继续搅拌 1h，甩滤至干。

烘干得到盐酸罗匹尼罗粗品，收率 90%。HPLC 检测纯度为 99.94%，杂质 A 含量为未检出（N.D）。

实施例 5

取 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐（盐酸罗匹尼罗，结构式 II）（8.9g，0.03 摩尔）、甲苯 90ml、纯化水 135ml 于 250ml 烧瓶中搅拌，同时缓慢加入 20.7g 碳酸钾。加毕后继续搅拌 20 分钟，静置分层。去掉水层，用 3g 无水硫酸镁干燥有机层，搅拌 30 分钟，过滤并分离有机层。

有机层中加入盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量 1 倍的苯甲酰氯，搅拌 10 分钟，浓缩至干得到油状物。

向得到的油状物中加入 125ml 异丙醇，控制反应液温度 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ，缓慢加入 12.0g 浓盐酸，加入完毕后，继续搅拌 30 分钟。最后将料液冷却至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 继续搅拌 1h，甩滤至干。

烘干得到盐酸罗匹尼罗粗品，收率 90%。HPLC 检测纯度为 99.93%，杂质 A 含量为 0.03%。

实施例 6

取 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐（盐酸罗匹尼罗，结构式 II）（8.9g，0.03 摩尔）、甲苯 90ml、纯化水 135ml 于 250ml 烧瓶中搅拌，

同时缓慢加入 20.7g 碳酸钾。加毕后继续搅拌 20 分钟，静置分层。去掉水层，用 3g 无水硫酸镁干燥有机层，搅拌 30 分钟，过滤并分离有机层。

有机层中加入盐酸罗匹尼罗杂质 A 摩尔量 5 倍的苯甲酰氯，搅拌 10 分钟，浓缩至干得到油状物。

向得到的油状物中加入 125ml 异丙醇，控制反应液温度 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ，缓慢加入 6.0g 浓盐酸，加入完毕后，继续搅拌 30 分钟。最后将料液冷却至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 继续搅拌 1h，甩滤至干。

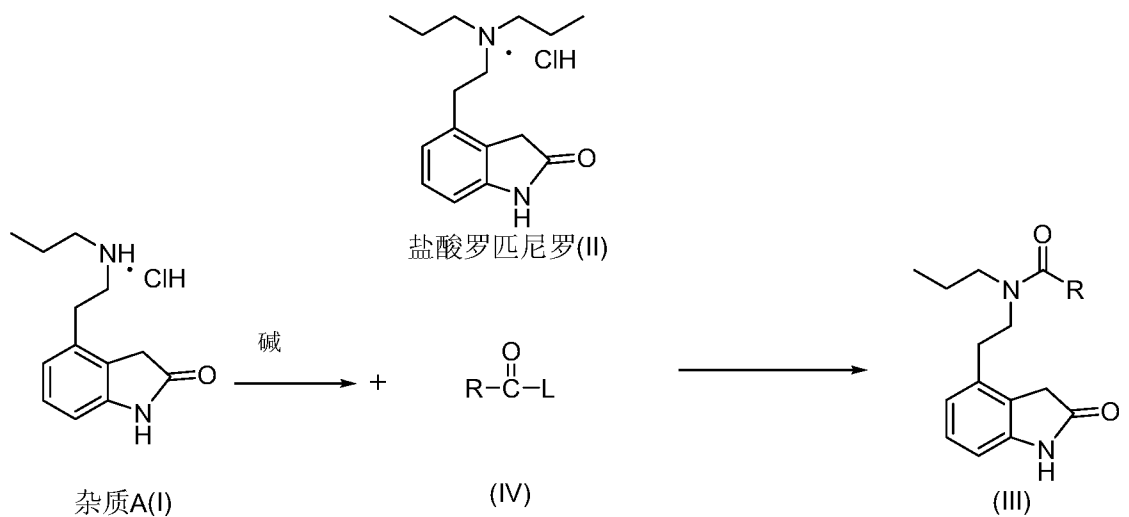
烘干得到盐酸罗匹尼罗粗品，收率 91%。HPLC 检测纯度为 99.95%，杂质 A 含量为 0.01%。

下表是用不同杂质 A（单丙基罗匹尼罗）含量的盐酸罗匹尼罗纯化后的对照表。

	提纯前 HPLC 检测纯度	提纯前 HPLC 杂质 A 含量	提纯后 HPLC 检测纯度	提纯后 HPLC 杂质 A 含量
实施例 1	99.22%	0.35%	99.89%	N.D
实施例 2	99.04%	0.65%	99.91%	0.02%
实施例 3	98.22%	1.35%	99.88%	0.01%
实施例 4	98.07%	1.12%	99.94%	N.D
实施例 5	98.89%	0.72%	99.93%	0.03%
实施例 6	98.45%	1.21%	99.95%	0.01%

权利要求

1、一种结构式(II)所示的盐酸罗匹尼罗 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮盐酸盐的纯化方法，其特征在于，包括如下步骤：



其中，-R 代表 C₁-C₆ 的烷基或 C₆-C₁₀ 的芳香族基团；

-L 代表卤素-X，或酰氧基 -O-C(=O)- ；

(1) 将含有结构式 (I) 所示的杂质 A 单丙基罗匹尼罗的盐酸罗匹尼罗与水 and 有机溶剂混合，室温下搅拌溶清加入碱，搅拌后静置分层，除去水层；其中所述有机溶剂为非质子溶剂；所述碱为碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或者为由 C₁-C₆ 烷基单取代或多取代的胺；

(2) 将得到的有机层用无水硫酸镁干燥，过滤；或有机层不加无水硫酸镁，直接进行下步操作；

(3) 向有机层中加入结构式 (IV) 的酰卤或酸酐，搅拌并浓缩；

(4) 浓缩至干后，向得到的油状物中加入有机溶剂，加入浓盐酸搅拌后，得到盐酸罗匹尼罗；其中所述有机溶剂为醇。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤 (1) 中有机溶剂以毫升计的体积用量为盐酸罗匹尼罗以克计的质量的 2~20 倍，水的以毫升计的体积用量为盐酸罗匹尼罗以克计的质量的 5~20 倍。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤（1）中碱的摩尔用量为盐酸罗匹尼罗摩尔用量的 1.5~25 倍。

4、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤（1）中的有机溶剂为二氯甲烷、正己烷、环己烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二甲苯或甲基叔丁基醚。

5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤（1）中所述的碱选自碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺或二异丙基胺。

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的方法，其特征在于，步骤（3）中的酰卤或酸酐选自乙酰氯、丙酰氯、苯甲酰氯、乙酸酐或苯甲酸酐，其摩尔用量为杂质 A 摩尔量的 1~5 倍。

7、根据权利要求 6 所述的方法，其中所述酰卤或酸酐选自乙酰氯、苯甲酰氯或乙酸酐。

8、根据权利要求 1-5 任一项所述的方法，其特征在于，步骤（4）中有机溶剂以毫升计的体积用量为盐酸罗匹尼罗以克计的质量的 2~20 倍。

9、根据权利要求 1-5 任一项所述的方法，其特征在于，步骤（4）中浓盐酸的摩尔用量为盐酸罗匹尼罗摩尔量的 2~10 倍。

10、根据权利要求 1-5 任一项所述的方法，其特征在于，步骤（4）中的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇或正丁醇。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/088651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/34 (2006.01) i

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)

C07D 209/-

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)

WPI; EPODOC; CNPAT; CAPLUS(STN); REGISTRY(STN): 华海, 涂国良, 徐中明, 周涛, 黄文锋, 张士文, 罗匹尼罗, 纯化, 制备, 合成, purif?, ropinirole, synthesi?, 91374-20-8, 91374-21-9, 173990-76-6, 106916-16-9

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1909901 A (USV LTD.) 07 February 2007 (07.02.2007), see embodiment 8, and page 12, figure 3	1-10
A	WO 2011072704 A1 (PHARMATHEN S. A. et al.) 23 June 2011 (23.06.2011), see page 4, lines 25, 26, 29 and 30	1-10
A	US 2007254941 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.) 01 November 2007 (01.11.2007), see page 2, paragraphs [0017]-[0023]	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search
24 February 2018

Date of mailing of the international search report
14 March 2018

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
AN, Lingling
Telephone No. (86-10) 53962161

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/088651

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
CN 1909901 A	07 February 2007	EP 1706113 B1	10 December 2008		
		AU 2004313729 A1	28 July 2005		
		DE 602004018386 D1	22 January 2009		
		US 7378439 B2	27 May 2008		
		JP 2007518793 A	12 July 2007		
		EP 1706113 A1	04 October 2006		
		KR 20060130108 A	18 December 2006		
		AT 416766 T	15 December 2008		
		CA 2548982 A1	28 July 2005		
		WO 2005067922 A1	28 July 2005		
		US 2005159605 A1	21 July 2005		
		WO 2011072704 A1	23 June 2011	AU 2009356855 A1	09 August 2012
				EP 2513055 A1	24 October 2012
US 2012253051 A1	04 October 2012				
US 2007254941 A1	01 November 2007	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/088651

<p>A. 主题的分类 C07D 209/34(2006.01) i</p> <p>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</p>														
<p>B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D209/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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)) WPI;EPODOC;CNPAT;CAPLUS(STN);REGISTRY(STN):华海, 涂国良, 徐中明, 周涛, 黄文锋, 张士文, 罗匹尼罗, 纯化, 制备, 合成, purif?, ropinirole, synthesi?, 91374-20-8, 91374-21-9, 173990-76-6, 106916-16-9</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 1909901 A (USV有限公司) 2007年 2月 7日 (2007 - 02 - 07) 参见实施例8、第12页图解3</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2011072704 A1 (PHARMATHEN S.A.等) 2011年 6月 23日 (2011 - 06 - 23) 参见第4页第25-26, 29-30行</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2007254941 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.) 2007年 11月 1日 (2007 - 11 - 01) 参见第2页第0017-0023段</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 1909901 A (USV有限公司) 2007年 2月 7日 (2007 - 02 - 07) 参见实施例8、第12页图解3	1-10	A	WO 2011072704 A1 (PHARMATHEN S.A.等) 2011年 6月 23日 (2011 - 06 - 23) 参见第4页第25-26, 29-30行	1-10	A	US 2007254941 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.) 2007年 11月 1日 (2007 - 11 - 01) 参见第2页第0017-0023段	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 1909901 A (USV有限公司) 2007年 2月 7日 (2007 - 02 - 07) 参见实施例8、第12页图解3	1-10												
A	WO 2011072704 A1 (PHARMATHEN S.A.等) 2011年 6月 23日 (2011 - 06 - 23) 参见第4页第25-26, 29-30行	1-10												
A	US 2007254941 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.) 2007年 11月 1日 (2007 - 11 - 01) 参见第2页第0017-0023段	1-10												
<p><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。</p>														
<p>* 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</p> <p>“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</p>														
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期													
2018年 2月 24日	2018年 3月 14日													
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员													
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	安玲玲													
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)53962161													

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/088651

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1909901	A	2007年 2月 7日	EP	1706113	B1	2008年 12月 10日
				AU	2004313729	A1	2005年 7月 28日
				DE	602004018386	D1	2009年 1月 22日
				US	7378439	B2	2008年 5月 27日
				JP	2007518793	A	2007年 7月 12日
				EP	1706113	A1	2006年 10月 4日
				KR	20060130108	A	2006年 12月 18日
				AT	416766	T	2008年 12月 15日
				CA	2548982	A1	2005年 7月 28日
				WO	2005067922	A1	2005年 7月 28日
				US	2005159605	A1	2005年 7月 21日
WO	2011072704	A1	2011年 6月 23日	AU	2009356855	A1	2012年 8月 9日
				EP	2513055	A1	2012年 10月 24日
				US	2012253051	A1	2012年 10月 4日
US	2007254941	A1	2007年 11月 1日	无			