



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102050781 A

(43) 申请公布日 2011.05.11

(21) 申请号 201010603668.7

(22) 申请日 2010.12.21

(71) 申请人 重庆康乐制药有限公司

地址 401221 重庆市(长寿区)化工园区化
中大道4号

(72) 发明人 余毅 杨继斌 刘佳奇

(51) Int. Cl.

C07D 215/46(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

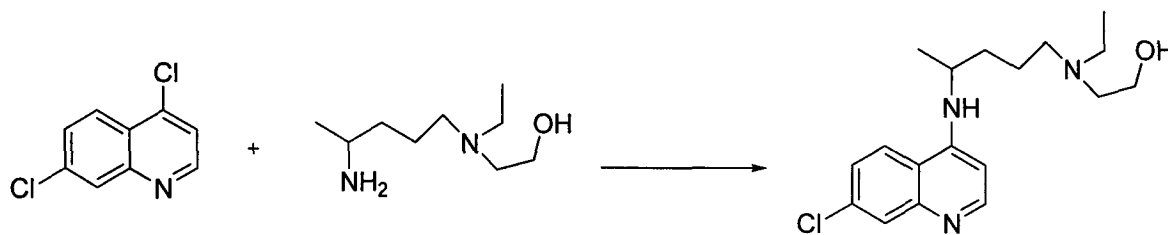
一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法,该方法包括将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链在回流温度下加热阶段升温至120℃-125℃反应制得羟氯喹,再与硫酸反应得到硫酸羟氯喹,该方法能获得单一杂质≤0.1%,纯度≥99.5%的高纯度硫酸羟氯喹,且制备步骤少、工艺简单、产品收率高、质量好,避免使用高毒性试剂,对环境污染小,易于工业化生产。

1. 一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法,该方法包括:

将 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链在有机溶剂中通过加热逐渐升温蒸出溶剂的方式进行缩合反应,制得羟氯喹粗品,该粗品重结晶得到羟氯喹,任选地,将羟氯喹与硫酸进行成盐反应,制得硫酸羟氯喹,



4,7-二氯喹啉

羟氯喹侧链

羟氯喹

其特征在于:所述逐渐升温蒸出溶剂的方式为:将反应液加热至回流温度后,然后逐渐升温 7-12 小时至 120-125°C,蒸出溶剂,然后保持温度在 120°C~125°C 条件下反应 13~18 小时。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,所述的有机溶剂选自丙醇、异丙醇、正丁醇和它们的混合溶剂。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,所述的有机溶剂为异丙醇。

4. 根据权利要求 1-3 任一所述的方法,进一步包括将反应产物用二氯甲烷萃取,然后蒸馏除去二氯甲烷,得到羟氯喹粗品。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链的摩尔比为 1:1.2。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,所述重结晶是在选自下列有机溶剂中进行的:乙醇、异丙醇、乙酸乙酯和它们的混合溶剂。

7. 根据权利要求 1-3 任一所述的方法,其中逐渐升温的时间为 9-10 小时。

8. 根据权利要求 1-3 任一所述的方法,保持温度的时间为 14-16 小时。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,羟氯喹与浓硫酸的重量比为 1:0.25~0.30。

10. 根据权利要求 1 所述的方法,羟氯喹与硫酸成盐是在选自下列有机溶剂中进行的:乙醇、异丙醇、乙酸乙酯和它们的混合溶剂。

一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法

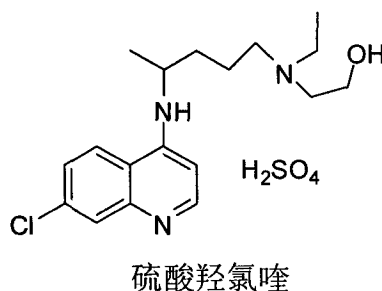
技术领域

[0001] 本发明属于化学或药物化学领域,具体涉及一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法,该将 4,7-二氯喹啉与羟氯喹的侧链在回流温度下加热缓慢升温至 120℃ -125℃ 反应制得羟氯喹,再与硫酸反应得到硫酸羟氯喹,该方法能获得单一杂质 ≤ 0.1%,纯度 ≥ 99.5% 的高纯度硫酸羟氯喹。

背景技术

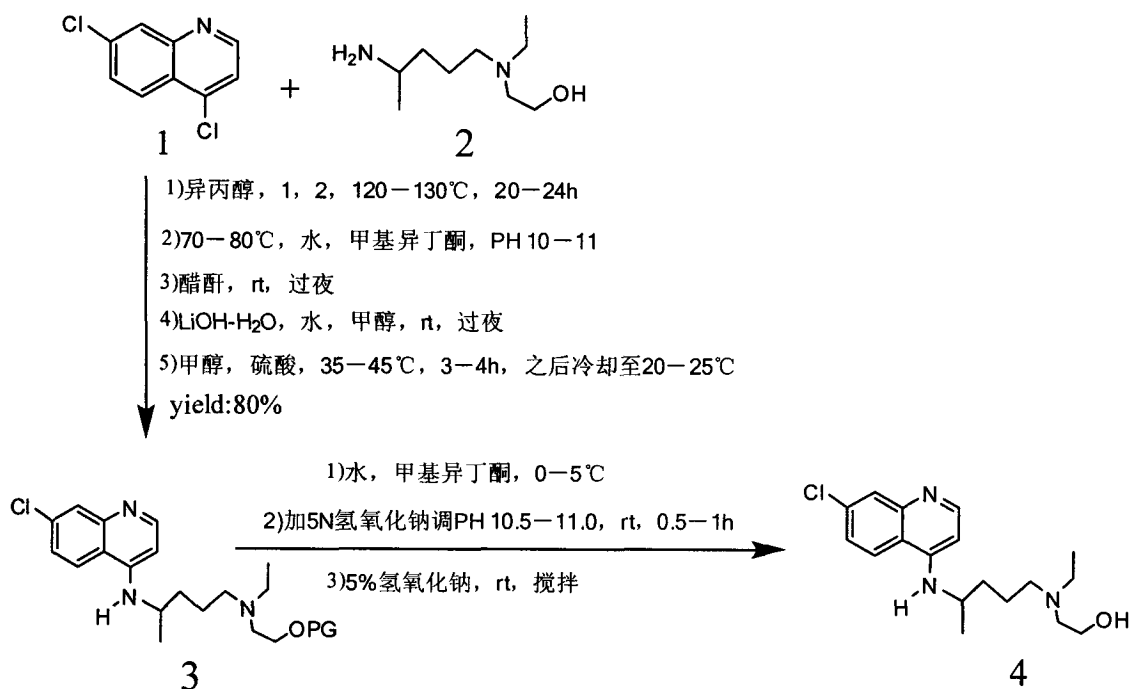
[0002] 硫酸羟氯喹结构如下所示,其化学名为 2-[[4-[(7-氯-4-喹啉基)氨基]戊基]乙氨基]-乙醇硫酸盐,CAS 号为 747-36-4。硫酸羟氯喹由 Winthrop 公司研制成功,于 1956 年在美国首次上市,已在法国、丹麦、日本、德国、芬兰等多个国家和地区上市。美国 FDA 于 1998 年 5 月 29 日批准硫酸羟氯喹片用于治疗红斑狼疮、类风湿性关节炎。

[0003]



[0004] CA2561987 公开了一种制备羟氯喹方法,其方法如下,

[0005]

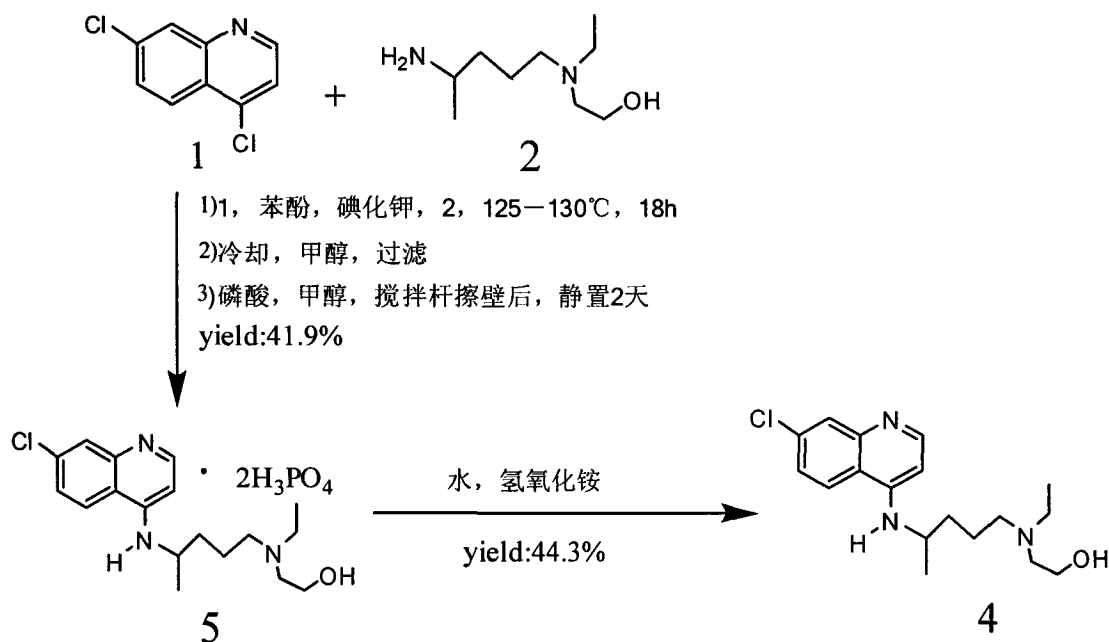


[0006] 该方法包括依次加入异丙醇 (2vol), 4-氨基-N-乙基-(2-羟乙基)-戊胺 (1.5eq, 0.75mol), 4,7-二氯喹啉 (1.0eq, 0.5mol), 搅拌, 加热, 在 120-130℃ 搅拌 20-24h, 之后

冷却到 70-80℃, 加入水 (2vol) 和甲基异丁基酮 (3vol), 调 pH 在 10-11, 分液, 加入醋酐 (0.1eq) 至有机层中, 在室温下搅拌过夜, 再依次加入 LiOH-H₂O (0.25eq), 水 (0.5vol) 以及甲醇 (0.5vol), 混合物在室温下搅拌过夜, 再用水洗一次。加入甲醇 (5vol) 和硫酸 (1.0eq, 0.5mol) 至有机层, 加热至 35-45℃ 搅拌 3-4h, 之后冷却至 20-25℃, 过滤, 甲醇洗滤饼, 得到羟氯喹硫酸盐的粗产品, 收率 80%, 色谱纯度大于 99.5%。杂质 7-氯-4-(4-N-羟乙基-1-甲基叔氨基) 喹啉小于 0.1%。依次加入上面所得的粗产品 (200.0g), 水 (1L) 及甲基异丁基酮 (800ml), 搅拌溶清, 冷却至 0-5℃, 加入 5N 氢氧化钠直至 pH 为 10.5-11.0, 室温下搅拌 0.5-1h, 分液, 有机层加入 5% 氯化钠溶液 (200ml) 洗涤后加入活性炭 (20.0g), 室温下搅拌, 过滤, 甲醇 (200ml) 洗涤滤饼, 旋蒸干滤液, 得羟氯喹。该方法中羟氯喹及其硫酸盐的纯化过程非常繁杂, 特别是后处理中为了去除掉乙基杂质 (7-氯-4-(4-N-羟乙基-1-甲基叔氨基) 喹啉) 进行了复杂的后处理过程, 最终将该杂质控制在 0.1% 以下, 成本高, 时间长, 不利于工业化生产。

[0007] US2546658 (等同专利 GB680255, DE838142) 公开了一种羟氯喹合成方法, 该方法的反应过程如下:

[0008]



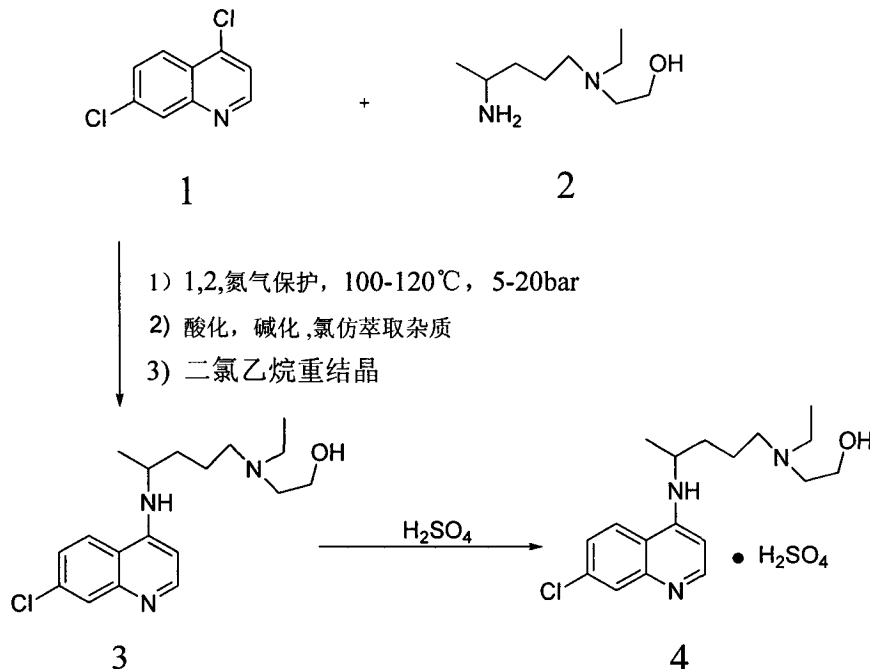
[0009] 该方法的操作过程为: 依次加入 4,7-二氯喹啉 (90g), 苯酚 (90g), 碘化钾 (1.0g), 5-(N-乙基-N-(2-羟乙基氨基)-2-戊胺 (132g), 搅拌, 加热, 在 125-130℃ 搅拌 18h, 之后将反应液冷却, 加入甲醇 (1.9L), 反应液用木炭过滤, 澄清的滤液中加入溶于甲醇 (300ml) 中的磷酸 (100g), 玻璃棒擦壁后静置 2 天, 抽滤, 甲醇洗滤饼后干燥, 得到羟氯喹二磷酸盐 (101g), 收率 41.9%, 熔点 155-156℃。所得的磷酸盐溶于水中, 加氢氧化铵完全解离, 加氯仿萃取, 蒸净氯仿, 剩余物加乙醚重结晶, 得到粗品羟氯喹 (30g), 熔点 77-82℃, 收率 44.3%。可以进一步加二氯甲烷和乙酸乙酯重结晶, 得到纯品羟氯喹, 熔点 89-91℃。

[0010] US2546658 的方法使用了重量比为 1 : 1 的苯酚作为反应催化剂, 苯酚有毒且具腐蚀性, 它的浓溶液对皮肤有强烈的腐蚀性, 后处理后转变为苯酚钠废水对于三废处理造成压力, 而含酚废水是工业废水中危害大、处理困难的一种, 是我国目前重点控制的废水之一, 环境污染大; 苯酚熔点 42℃, 常温下为固体, 要成功投料, 必须加热溶解成液体才能投

料,操作非常繁琐,工业化生产困难;反应没有溶剂参与,物料非常粘稠,传质、传热、传动、反应的选择性都非常差,需要通过成磷酸盐去掉杂质,4,7-二氯喹啉到粗品羟氯喹的收率44.3%,其生产成本低,难于实施产业化生产。同时该方法还不适合于产业化生产。

[0011] WO2010027150 也公开了一种硫酸羟氯喹合成方法,其反应线路如下:

[0012]



[0013] 该方法包括依次加入 4,7-二氯喹啉,4-氨基-N-乙基-(2-羟乙基)-戊胺,通入氮气或氩气加压至 5-20bar 压力后保持在 80°C 搅拌 30min,升温至 100-120°C 反应 4-6h。反应完全后,加入稀盐酸和氯仿酸化羟氯喹,此时羟氯喹形成盐酸盐溶解在水相,收集水相后加入氢氧化钠碱化后使用氯仿萃取羟氯喹,氯仿层浓缩后使用二氯乙烷重结晶后得到羟氯喹产品。羟氯喹在乙醇作为溶剂条件下加入硫酸得到硫酸羟氯喹。

[0014] WO2010027150 的该方法仍存在以下不足点:

[0015] 1、通过在加压釜加压的方式促进缩合反应的进行,但是由于压力范围在 5-20bar 的条件下,产业化应用中具有极大的安全隐患;

[0016] 2、反应的后处理是酸化碱化后通过重结晶得到羟氯喹产品,相当于采用了两次精制,产品收率损失很大,同时萃取和重结晶选取的是氯仿和二氯乙烷,均是毒性很大的试剂,在原料药生产中应该避免使用。

[0017] 依据上述的公开的 3 种方法,其中,CA2561987 的方法较其它方法在环保和反应条件上具有一定的优势,没有采用有毒试剂和高压,但是,由于反应保持在 120-130°C 反应时间长达 20-24h,会导致粗产品中杂质含量还是偏高,增大了后处理压力,同时还存在以下突出缺点:

[0018] 1、反应的控制还需要细化,如果严格控制反应的升温过程将进一步降低粗产品中副产物的含量,同时提高产品的转化率,降低生产成本。

[0019] 2、5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺(在本发明中称为“羟氯喹侧链”)用量大,羟氯喹侧链的用量是 4,7-二氯喹啉的 2-3 倍,使羟氯喹侧链在成本中占据了很大的比重,导致生产成本太高。

[0020] 3、在反应的后处理过程中为了去除 7-氯-4-(4-N-羟乙基-1-甲基叔氨基)喹啉，采用了价格较高的甲基异丁基酮，且步骤复杂，增大了生产成本。

[0021] 4、后处理中存在很多过夜处理操作，在应用于生产时会存在操作时间的不确定，导致生产偏差的产生。

[0022] 总的说来，目前合成硫酸羟氯喹的方法存在采用毒性大的催化剂和溶剂，合成路线冗长、反应选择性差、反应周期长、需要特殊的耐压设备、反应后处理繁琐难于操作、生产成本高、产品杂质含量高等不足。因此，有必要对制备硫酸羟氯喹方法进行进一步的改进，以期获得更有效、更简便、更有选择性、更环保、更低成本的制备高纯度的硫酸羟氯喹的方法。

发明内容

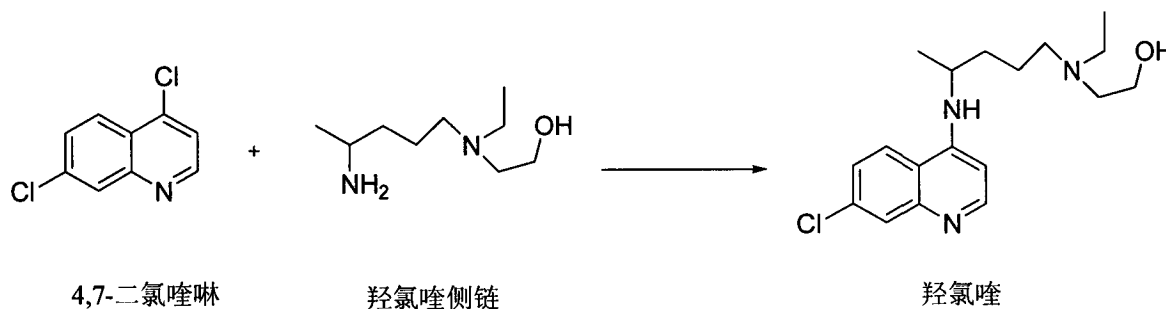
[0023] 本发明的目的提供了一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法，该方法通过控制反应过程中逐渐升温蒸出溶剂的温度和时间及反应时间，从而提高反应液中羟氯喹的纯度，同时大大降低了相关杂质的含量，获得较高收率和高纯度的硫酸羟氯喹，纯度 $\geq 99.7\%$ ，单一杂质 $\leq 0.1\%$ 的高纯度产品。该方法也避免使用有毒的溶剂和催化剂，有利于环保，反应条件温和，避免高压，降低了羟氯喹侧链的用量，后处理简单，明显降低生产成本，因此，特别适宜工业化生产。

[0024] 为实现本发明的目的，提供了如下的实施方案：

[0025] 在一实施方案中，本发明的一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法，该方法包括：

[0026] 将 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链在有机溶剂中通过加热逐渐升温蒸出溶剂的方式进行缩合反应，制得羟氯喹粗品，将该粗品重结晶得到羟氯喹，然后与硫酸进行成盐反应，制得硫酸羟氯喹，

[0027]



[0028] 其特征在于：所述逐渐升温蒸出溶剂的方式包括：将反应液加热至初始回流温度后，然后通过逐渐升温 7-12 小时至 120-125℃ 蒸出溶剂，优选 9-10 小时，然后保持温度在 120℃~125℃ 条件下反应 13~18 小时，优选 14-16 小时。

[0029] 在上述实施方案中，所述的有机溶剂选自丙醇、异丙醇、正丁醇和它们的混合溶剂，优选异丙醇。

[0030] 在上述方案中，4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链的摩尔比为 1 : 1.2。

[0031] 在上述实施方案中，所述重结晶是在选自下列有机溶剂中进行的：乙醇、异丙醇、乙酸乙酯和它们的混合溶剂，优选乙酸乙酯和异丙醇。

[0032] 在上述实施方案中，所述羟氯喹与浓硫酸成盐反应，其中羟氯喹与浓硫酸的重量比为 1 : 0.25 ~ 0.30。

[0033] 在上述实施方案中,所述羟氯喹与浓硫酸成盐反应,选择合适的溶剂为乙醇、异丙醇、乙酸乙酯和它们的混合溶剂,优选乙酸乙酯和乙醇。

[0034] 在上述实施方案中,在 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链反应结束后,反应产物用二氯甲烷萃取,萃取物经加热蒸馏除去二氯甲烷,得到羟氯喹粗品。

[0035] 术语“羟氯喹侧链”是指起始原料“5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺”。

[0036] 本发明的一种硫酸羟氯喹的工业化制备方法,在优化硫酸羟氯喹的制备工艺过程中,本发明人惊奇发现,通过阶段升温控制 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链反应混合物中的有机溶剂蒸出的温度和时间,即在有机溶剂蒸发过程中,用 7-12 小时将温度从刚开始回流时的温度逐渐升温至 120-125℃,可以将 120℃~125℃条件下的反应时间缩短至 13-18 小时,同时 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链以较低的摩尔比就可以达到了成本与收率的最佳平衡,从而减少羟氯喹侧链的用量,后处理只需重结晶就可以获得纯度 $\geq 99.5\%$ 的羟氯喹,成盐后硫酸羟氯喹的纯度可以达到 99.7%或以上(HPLC 外标法测定),其单个杂质 $\leq 0.1\%$ 。

[0037] 本发明的硫酸羟氯喹的工业化制备方法,制备步骤少,工艺简单,产品纯度高、收率理想,反应条件温和(无加压条件),且避免使用腐蚀性试剂,对环境污染小,更适合于工业化生产。

[0038] 通过对反应状态的跟踪监控,我们发现缩合反应在 125-130℃温度下是副产物产生的主要温度段,如果在该温度范围内反应时间过长,产品的副产物将增加,导致杂质含量增大,本发明人通过摸索反应温度和时间,将原料转化与杂质控制做到了最佳的平衡,发现通过控制升温反应的升温方式,首先通过延长 120℃以下的升温反应时间,尽可能的促进反应在该温度下的转化,提高原料 4,7-二氯喹啉的转化率;然后将反应时间降低到 120-125℃,反应时间缩短到 13-18 小时,以便尽量减少在该高温下副反应的产生,降低产物中的杂质含量。由于杂质的含量的极大降低,无需使用甲基异丁基酮,仅采用价格低廉的常用溶剂进行一步重结晶得到了高纯度的羟氯喹产品,其纯度能够达到 99.5%以上,同时单一杂质均 $\leq 0.1\%$ 。使用该纯度羟氯喹成盐可以获得纯度大于 99.7%,单个杂质 $\leq 0.1\%$ 的硫酸羟氯喹。

[0039] 总之,本发明的有益效果在于:本发明公开了一种硫酸羟氯喹的制备方法,以 4,7-二氯喹啉为起始原料,经缩合、成盐共 2 步反应制得硫酸羟氯喹;缩合反应使用丙醇、异丙醇,正丁醇的一种或多种为溶剂,通过阶段升温的方式逐渐提高反应的转化率和收率,对于羟氯喹粗品采用乙醇、异丙醇、乙酸乙酯或它们的混合溶剂进行重结晶,提升了羟氯喹的纯度,使其纯度保持在 99.5%以上;成盐反应选取合适的溶剂作为溶剂,使产品进一步得到纯化,提高产品收率和质量,降低生产成本,使硫酸羟氯喹 HPLC 外标法纯度在 99.7%以上,单个杂质在 0.1%以下。

[0040] 本发明的方法未使用高毒性试剂,反应及后处理过程简单可控,没有使用特殊的压力设备,对环境污染小,非常适合工业化生产。

具体实施方式

[0041] 下述实施例用于进一步解释本发明,但不限制本发明的范围。

[0042] 实施例 1、硫酸羟氯喹的制备

[0043] a、羟氯喹的制备

[0044] 按羟氯喹理论制得量 153g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入 4,7-二氯喹啉 90g 和异丙醇 141g，在搅拌条件下升温至温度 60℃使完全溶解，缓慢滴加羟喹侧链 95.13g，滴加完毕后开始计时，经 7 小时逐渐升温至 120-125℃，此后保持在 120℃~125℃保温反应 16 小时至高效液相检测到达反应终点，待反应完全后，将反应液冷却至温度 50~60℃，加入 6%氢氧化钠溶液，碱化后 PH 值 > 12，同时继续降温至 20~25℃。温度达到后，第一次加入 279g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相保存。水相第二次加入 198g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并。水相第三次加入 120g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并，水相按废水处理。向已经合并的有机相中加入饮用水 500g，搅拌 5 分钟，静置 15 分钟后，分液。有机相继续用水洗涤，重复多次上述操作，直到洗涤水的 PH 值为 7~8 为止。洗涤完毕后，控制水温为 60℃，内温不超过 50℃，常压蒸馏二氯甲烷，待无溜液滴下后得到油状物。加入 398g 乙酸乙酯与 61g 异丙醇的混合溶剂，升温搅拌溶解。待溶解完全后，加入 6.4g 活性炭缓慢升温至 80℃回流 1 小时，热过滤，滤饼用 39g 乙酸乙酯与 6.3g 异丙醇的混合溶剂洗涤，与之前合并。滤液缓慢降温至 15~20℃，开始计时析晶 5 小时，降温至 0~5℃，保温析晶 4 小时后过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤，得到羟氯喹湿品，真空烘箱 40℃以内干燥得到干品，羟氯喹 HPLC 纯度 99.5%，最大单个杂质 0.12%，收率 58%；

[0045] b、硫酸羟氯喹的制备

[0046] 按硫酸羟基氯喹理论制得量 129g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入步骤 a 所得羟氯喹 100g，乙酸乙酯 100g，乙醇 500g 搅拌使完全溶解。待溶解完全后，过滤除去机械杂质。降温至 5℃以下，开始滴加浓硫酸 26g，控制温度在 20℃以内。缓慢升温至 61℃反应 6 小时。反应完毕后，降温至 0~5℃，保温析晶 4 小时后过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤，得到硫酸羟氯喹湿品，真空烘箱 40℃以内干燥得到干品，成品 HPLC 外标法纯度 99.6%，最大单个杂质 0.1% 以下，收率 92%。

[0047] 从起始原料至最终产品共 2 步反应，总收率为 53.36%。

[0048] 实施例 2、硫酸羟氯喹的制备

[0049] a、羟氯喹的制备

[0050] 按羟氯喹理论制得量 153g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入 4,7-二氯喹啉 90g 和异丙醇 141g，在搅拌条件下升温至温度 60℃使完全溶解，缓慢滴加羟喹侧链 95.13g，滴加完毕后开始计时，经 10 小时逐渐升温至 120-125℃，此后保持在 120℃~125℃保温反应 16 小时至高效液相检测到达反应终点，待反应完全后，将反应液冷却至温度 50~60℃，加入 6%氢氧化钠溶液，碱化后 PH 值 > 12，同时继续降温至 20~25℃。温度达到后，第一次加入 279g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相保存。水相第二次加入 198g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并。水相第三次加入 120g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并，水相按废水处理。向已经合并的有机相中加入饮用水 500g，搅拌 5 分钟，静置 15 分钟后，分液。有机相继续用水洗涤，重复多次上述操作，直到洗涤水的 PH 值为 7~8 为止。洗涤完毕后，控制水温为 60℃，内温不超过 50℃，常压蒸馏二氯甲烷，待无溜液滴下后得到油状物。加入 398g 乙酸乙酯与 61g 异丙醇的混合溶剂，升温搅拌溶解。待溶解完全后，加入 6.4g 活性炭缓慢升温至 80℃回流 1 小时，热过滤，滤饼用 39g 乙酸乙酯与 6.3g 异丙醇的混合溶剂洗涤，

与之前合并。滤液缓慢降温至 15 ~ 20℃,开始计时析晶 5 小时,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,羟氯喹 HPLC 纯度 99.8%,最大单个杂质 0.05%,收率 70% ;

[0051] b、硫酸羟氯喹的制备

[0052] 按硫酸羟基氯喹理论制得量 129g 计算原料用量 ;在 1000mL 三颈圆底烧瓶中,加入步骤 a 所得羟氯喹 100g,乙酸乙酯 100g,乙醇 500g 搅拌使完全溶解。待溶解完全后,过滤除去机械杂质。降温至 5℃以下,开始滴加浓硫酸 26g,控制温度在 20℃以内。缓慢升温至 61℃反应 6 小时。反应完毕后,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到硫酸羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,成品 HPLC 外标法纯度 99.85%,最大单个杂质 0.1%以下,收率 92%。

[0053] 从起始原料至最终产品共 2 步反应,总收率为 64.4%。

[0054] 实施例 3、硫酸羟氯喹的制备

[0055] a、羟氯喹的制备

[0056] 按羟氯喹理论制得量 153g 计算原料用量 ;在 1000mL 三颈圆底烧瓶中,加入 4,7-二氯喹啉 90g 和异丙醇 141g,在搅拌条件下升温至温度 60℃使完全溶解,缓慢滴加羟喹侧链 95.13g,滴加完毕后开始计时,经 12 小时逐渐升温至 120-125℃,此后保持在 120℃~125℃保温反应 16 小时至高效液相检测到达反应终点,待反应完全后,将反应液冷却至温度 50 ~ 60℃,加入 6%氢氧化钠溶液,碱化后 PH 值 > 12,同时继续降温至 20 ~ 25℃。温度达到后,第一次加入 279g 二氯甲烷,搅拌 10 分钟,静置 15 分钟后,分液,有机相保存。水相第二次加入 198g 二氯甲烷,搅拌 10 分钟,静置 15 分钟后,分液,有机相与之前合并。水相第三次加入 120g 二氯甲烷,搅拌 10 分钟,静置 15 分钟后,分液,有机相与之前合并,水相按废水处理。向已经合并的有机相中加入饮用水 500g,搅拌 5 分钟,静置 15 分钟后,分液。有机相继续用水洗涤,重复多次上述操作,直到洗涤水的 PH 值为 7 ~ 8 为止。洗涤完毕后,控制水温为 60℃,内温不超过 50℃,常压蒸馏二氯甲烷,待无溜液滴下后得到油状物。加入 398g 乙酸乙酯与 61g 异丙醇的混合溶剂,升温搅拌溶解。待溶解完全后,加入 6.4g 活性炭缓慢升温至 80℃回流 1 小时,热过滤,滤饼用 39g 乙酸乙酯与 6.3g 异丙醇的混合溶剂洗涤,与之前合并。滤液缓慢降温至 15 ~ 20℃,开始计时析晶 5 小时,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,羟氯喹 HPLC 纯度 99.5%,最大单个杂质 0.08%,收率 65% ;

[0057] b、硫酸羟氯喹的制备

[0058] 按硫酸羟基氯喹理论制得量 129g 计算原料用量 ;在 1000mL 三颈圆底烧瓶中,加入步骤 a 所得羟氯喹 100g,乙酸乙酯 100g,乙醇 500g 搅拌使完全溶解。待溶解完全后,过滤除去机械杂质。降温至 5℃以下,开始滴加浓硫酸 26g,控制温度在 20℃以内。缓慢升温至 61℃反应 6 小时。反应完毕后,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到硫酸羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,成品 HPLC 外标法纯度 99.7%,最大单个杂质 0.1%以下,收率 92%。

[0059] 从起始原料至最终产品共 2 步反应,总收率为 59.8%。

[0060] 实施例 4、硫酸羟氯喹的制备

[0061] a、羟氯喹的制备

[0062] 按羟氯喹理论制得量 153g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入 4,7-二氯喹啉 90g 和异丙醇 141g，在搅拌条件下升温至温度 60℃使完全溶解，缓慢滴加羟喹侧链 95.13g，滴加完毕后开始计时，经 10 小时逐渐升温至 120-125℃，此后保持在 120℃~125℃保温反应 13 小时至高效液相检测到达反应终点，待反应完全后，将反应液冷却至温度 50~60℃，加入 6%氢氧化钠溶液，碱化后 PH 值 > 12，同时继续降温至 20~25℃。温度达到后，第一次加入 279g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相保存。水相第二次加入 198g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并。水相第三次加入 120g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并，水相按废水处理。向已经合并的有机相中加入饮用水 500g，搅拌 5 分钟，静置 15 分钟后，分液。有机相继续用水洗涤，重复多次上述操作，直到洗涤水的 PH 值为 7~8 为止。洗涤完毕后，控制水温为 60℃，内温不超过 50℃，常压蒸馏二氯甲烷，待无溜液滴下后得到油状物。加入 398g 乙酸乙酯与 61g 异丙醇的混合溶剂，升温搅拌溶解。待溶解完全后，加入 6.4g 活性炭缓慢升温至 80℃回流 1 小时，热过滤，滤饼用 39g 乙酸乙酯与 6.3g 异丙醇的混合溶剂洗涤，与之前合并。滤液缓慢降温至 15~20℃，开始计时析晶 5 小时，降温至 0~5℃，保温析晶 4 小时后过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤，得到羟氯喹湿品，真空烘箱 40℃以内干燥得到干品，羟氯喹 HPLC 纯度 99.6%，最大单个杂质 0.11%，收率 55%；

[0063] b、硫酸羟氯喹的制备

[0064] 按硫酸羟基氯喹理论制得量 129g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入步骤 a 所得羟氯喹 100g，乙酸乙酯 100g，乙醇 500g 搅拌使完全溶解。待溶解完全后，过滤除去机械杂质。降温至 5℃以下，开始滴加浓硫酸 26g，控制温度在 20℃以内。缓慢升温至 61℃反应 6 小时。反应完毕后，降温至 0~5℃，保温析晶 4 小时后过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤，得到硫酸羟氯喹湿品，真空烘箱 40℃以内干燥得到干品，成品 HPLC 外标法纯度 99.7%，最大单个杂质 0.087%，收率 92%。

[0065] 从起始原料至最终产品共 2 步反应，总收率为 50.6%。

[0066] 实施例 5、硫酸羟氯喹的制备

[0067] a、羟氯喹的制备

[0068] 按羟氯喹理论制得量 153g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入 4,7-二氯喹啉 90g 和异丙醇 141g，在搅拌条件下升温至温度 60℃使完全溶解，缓慢滴加羟喹侧链 95.13g，滴加完毕后开始计时，经 10 小时逐渐升温至 120-125℃，此后保持在 120℃~125℃保温反应 18 小时至高效液相检测到达反应终点，待反应完全后，将反应液冷却至温度 50~60℃，加入 6%氢氧化钠溶液，碱化后 PH 值 > 12，同时继续降温至 20~25℃。温度达到后，第一次加入 279g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相保存。水相第二次加入 198g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并。水相第三次加入 120g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并，水相按废水处理。向已经合并的有机相中加入饮用水 500g，搅拌 5 分钟，静置 15 分钟后，分液。有机相继续用水洗涤，重复多次上述操作，直到洗涤水的 PH 值为 7~8 为止。洗涤完毕后，控制水温为 60℃，内温不超过 50℃，常压蒸馏二氯甲烷，待无溜液滴下后得到油状物。加入 398g 乙酸乙酯与 61g 异丙醇的混合溶剂，升温搅拌溶解。待溶解完全后，加入 6.4g 活性炭缓慢升温至 80℃回流 1 小时，热过滤，滤饼用 39g 乙酸乙酯与 6.3g 异丙醇的混合溶剂洗涤，

与之前合并。滤液缓慢降温至 15 ~ 20℃,开始计时析晶 5 小时,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,羟氯喹 HPLC 纯度 98.7%,最大单个杂质 0.13%,收率 60% ;

[0069] b、硫酸羟氯喹的制备

[0070] 按硫酸羟基氯喹理论制得量 129g 计算原料用量 ;在 1000mL 三颈圆底烧瓶中,加入步骤 a 所得羟氯喹 100g,乙酸乙酯 100g,乙醇 500g 搅拌使完全溶解。待溶解完全后,过滤除去机械杂质。降温至 5℃以下,开始滴加浓硫酸 26g,控制温度在 20℃以内。缓慢升温至 61℃反应 6 小时。反应完毕后,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到硫酸羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,成品 HPLC 外标法纯度 99.4%,最大单个杂质 0.1%,收率 92%。

[0071] 从起始原料至最终产品共 2 步反应,总收率为 55.2%。

[0072] 对比实施例 1、硫酸羟氯喹的制备

[0073] a、羟氯喹的制备

[0074] 按羟氯喹理论制得量 153g 计算原料用量 ;在 1000mL 三颈圆底烧瓶中,加入 4,7-二氯喹啉 90g 和异丙醇 141g,在搅拌条件下升温至温度 60℃使完全溶解,缓慢滴加羟喹侧链 95.13g,滴加完毕后开始计时,经 6 小时逐渐升温至 120-125℃,此后保持在 120℃ ~ 125℃保温反应 12 小时至高效液相检测到达反应终点,待反应完全后,将反应液冷却至温度 50 ~ 60℃,加入 6%氢氧化钠溶液,碱化后 PH 值 > 12,同时继续降温至 20 ~ 25℃。温度达到后,第一次加入 279g 二氯甲烷,搅拌 10 分钟,静置 15 分钟后,分液,有机相保存。水相第二次加入 198g 二氯甲烷,搅拌 10 分钟,静置 15 分钟后,分液,有机相与之前合并。水相第三次加入 120g 二氯甲烷,搅拌 10 分钟,静置 15 分钟后,分液,有机相与之前合并,水相按废水处理。向已经合并的有机相中加入饮用水 500g,搅拌 5 分钟,静置 15 分钟后,分液。有机相继续用水洗涤,重复多次上述操作,直到洗涤水的 PH 值为 7 ~ 8 为止。洗涤完毕后,控制水温为 60℃,内温不超过 50℃,常压蒸馏二氯甲烷,待无溜液滴下后得到油状物。加入 398g 乙酸乙酯与 61g 异丙醇的混合溶剂,升温搅拌溶解。待溶解完全后,加入 6.4g 活性炭缓慢升温至 80℃回流 1 小时,热过滤,滤饼用 39g 乙酸乙酯与 6.3g 异丙醇的混合溶剂洗涤,与之前合并。滤液缓慢降温至 15 ~ 20℃,开始计时析晶 5 小时,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,羟氯喹 HPLC 纯度 99.3%,最大单个杂质 0.23%,收率 45% ;

[0075] b、硫酸羟氯喹的制备

[0076] 按硫酸羟基氯喹理论制得量 129g 计算原料用量 ;在 1000mL 三颈圆底烧瓶中,加入步骤 a 所得羟氯喹 100g,乙酸乙酯 100g,乙醇 500g 搅拌使完全溶解。待溶解完全后,过滤除去机械杂质。降温至 5℃以下,开始滴加浓硫酸 26g,控制温度在 20℃以内。缓慢升温至 61℃反应 6 小时。反应完毕后,降温至 0 ~ 5℃,保温析晶 4 小时后过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,得到硫酸羟氯喹湿品,真空烘箱 40℃以内干燥得到干品,成品 HPLC 外标法纯度 99.5%,最大单个杂质 0.20%,收率 92%。

[0077] 从起始原料至最终产品共 2 步反应,总收率为 41.4%。

[0078] 对比实施例 2、硫酸羟氯喹的制备

[0079] a、羟氯喹的制备

[0080] 按羟氯喹理论制得量 153g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入 4,7-二氯喹啉 90g 和异丙醇 141g，在搅拌条件下升温至温度 60℃使完全溶解，缓慢滴加羟喹侧链 95.13g，滴加完毕后开始计时，经 14 小时逐渐升温至 120-125℃，此后保持在 120℃~125℃保温反应 20 小时至高效液相检测到达反应终点，待反应完全后，将反应液冷却至温度 50~60℃，加入 6%氢氧化钠溶液，碱化后 PH 值 > 12，同时继续降温至 20~25℃。温度达到后，第一次加入 279g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相保存。水相第二次加入 198g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并。水相第三次加入 120g 二氯甲烷，搅拌 10 分钟，静置 15 分钟后，分液，有机相与之前合并，水相按废水处理。向已经合并的有机相中加入饮用水 500g，搅拌 5 分钟，静置 15 分钟后，分液。有机相继续用水洗涤，重复多次上述操作，直到洗涤水的 PH 值为 7~8 为止。洗涤完毕后，控制水温为 60℃，内温不超过 50℃，常压蒸馏二氯甲烷，待无溜液滴下后得到油状物。加入 398g 乙酸乙酯与 61g 异丙醇的混合溶剂，升温搅拌溶解。待溶解完全后，加入 6.4g 活性炭缓慢升温至 80℃回流 1 小时，热过滤，滤饼用 39g 乙酸乙酯与 6.3g 异丙醇的混合溶剂洗涤，与之前合并。滤液缓慢降温至 15~20℃，开始计时析晶 5 小时，降温至 0~5℃，保温析晶 4 小时后过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤，得到羟氯喹湿品，真空烘箱 40℃以内干燥得到干品，羟氯喹 HPLC 纯度 97.8%，最大单个杂质 0.88%，收率 55%；

[0081] b、硫酸羟氯喹的制备

[0082] 按硫酸羟基氯喹理论制得量 129g 计算原料用量；在 1000mL 三颈圆底烧瓶中，加入步骤 a 所得羟氯喹 100g，乙酸乙酯 100g，乙醇 500g 搅拌使完全溶解。待溶解完全后，过滤除去机械杂质。降温至 5℃以下，开始滴加浓硫酸 26g，控制温度在 20℃以内。缓慢升温至 61℃反应 6 小时。反应完毕后，降温至 0~5℃，保温析晶 4 小时后过滤，滤饼用少量乙酸乙酯洗涤，得到硫酸羟氯喹湿品，真空烘箱 40℃以内干燥得到干品，成品 HPLC 外标法纯度 98.4%，最大单个杂质 0.67%，收率 92%。

[0083] 从起始原料至最终产品共 2 步反应，总收率为 50.6%。

[0084] 反应时间与羟氯喹质量考察表：

[0085]

条件 序号	120-125 °C 以 下反应时间	120-125 °C 反应时间	羟氯喹纯 度	羟氯喹 收率	羟氯喹最大单 个杂质
实施 1	7h	16h	99.5%	58%	0.12%
实施 2	10h	16h	99.8%	70%	0.05%
实施 3	12h	16h	99.5%	65%	0.08%
实施 4	10h	13h	99.6%	55%	0.11%
实施 5	10h	18h	98.7%	60%	0.13%
对比实施 1	6h	12h	99.3%	45%	0.23%
对比实施 2	14h	20h	97.8%	55%	0.88%

[0086] 由上表可知,控制温度在 120°C 以下的升温时间为 7-12h,在 120-125°C 反应时间为 13-18h 时可以保障羟氯喹获得较高或相当高的纯度和收率。

[0087] 需要说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管通过参照本发明的优选实施例已经对本发明进行了描述,但本领域的普通技术人员应当理解,可以在形式上和细节上对其作出各种各样的改变,而不偏离本发明的精神和范围。