



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109280029 A

(43)申请公布日 2019.01.29

(21)申请号 201811507718.4

(22)申请日 2018.12.11

(71)申请人 上海应用技术大学

地址 200235 上海市徐汇区漕宝路120-121号

(72)发明人 黄金文 李中原 冉剑雄 汪忠华
汪泽东 吴范宏

(74)专利代理机构 上海精晟知识产权代理有限公司 31253

代理人 杨军

(51)Int.Cl.

C07D 215/46(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种硫酸羟氯喹的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种高纯度硫酸羟氯喹的制备方法。该方法以4,7-二氯喹啉和羟氯喹侧链为原料直接制备得到盐酸羟氯喹,再用醇钠或醇钾中和,过滤浓缩,打浆,结晶得羟氯喹精制品,最后在一定的比例的纯水溶液中与硫酸进行成盐反应制得硫酸羟氯喹。本方法制备羟氯喹过程中避免了苯酚或其催化剂的使用,后处理也避免了萃取操作,产品纯度高,生产过程中基本不产生废水。本发明操作简便,收率高,制得的硫酸羟氯喹HPLC纯度 $\geq 99.6\%$,最大单个杂质 $\leq 0.1\%$,更适合工业化生产。

1. 一种硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,具体步骤如下:

(1) 将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链混合后,在无溶剂和无催化剂条件下加热缩合,制备得到盐酸羟氯喹;

(2) 将盐酸羟氯喹溶于无水醇类溶剂中,用醇钠或醇钾中和,过滤除去生成的氯化钾或氯化钠,滤液浓缩得羟氯喹粗品;

(3) 将羟氯喹粗品先用乙酸酯打浆预处理,再用乙酸酯与醇组成的混合溶剂结晶,得羟氯喹精制品,其纯度大于99.5%,最大单杂小于0.1%;

(4) 将羟氯喹精制品溶解于乙醇中,向其中滴加等摩尔的硫酸的水溶液或者硫酸的乙醇-水溶液,滴加过程中将反应内温控制在40℃以下,滴加结束后,室温搅拌析晶10-24h,过滤,干燥,即得硫酸羟氯喹,其HPLC纯度>99.6%,最大单杂<0.1%。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链的摩尔比为1:1~1:1.2;反应温度为110-130℃,反应时间为18-48h。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇中任一种或几种;所述的醇钠或醇钾试剂选自甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠、叔丁醇钠、甲醇钾、乙醇钾、丙醇钾或叔丁醇钾中任一种。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,醇类溶剂和盐酸羟氯喹理论产量的体积质量比为3-8mL/g。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,醇钠或醇钾的加入量和盐酸羟氯喹理论产量的摩尔比为1.0:1~1.1:1。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,所述乙酸酯选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯中任一种;所述醇选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或正丁醇中任一种。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,乙酸酯与醇的体积比为4:1~8:1。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(4)中,硫酸的水溶液或者硫酸的乙醇-水溶液的质量浓度低于35%。

一种硫酸羟氯喹的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种硫酸羟氯喹的制备方法。

背景技术

[0002] 硫酸羟氯喹(Hydroxychloroquine Sulfate),化学名为2-[[4-[(7-氯-4-喹啉基)氨基]戊基]乙氨基]-乙醇硫酸盐是一种喹啉类药物,临床用于类风湿关节炎、青少年慢性关节炎、盘状和系统性红斑狼疮、以及由阳光引发或加剧的皮肤病变。

[0003] 中国专利CN 103724261B公布了一种硫酸羟氯喹的工业化方法:通过惰性气体保护下直接加入4,7-二氯喹啉、羟氯喹侧链后升温反应,控制反应过程中逐渐升温到120-130℃反应13-24小时,反应完毕,降温,向反应体系中加入水酸化溶解、再碱化分层,弃去水相,有机相中加入有机溶剂结晶得到羟氯喹。该方法在酸碱处理过程中羟氯喹容易呈油状析出,容易夹杂大量的碱液和无机盐,从而导致羟氯喹粗品的纯度不高,直接用于成盐得到的硫酸羟氯喹质量往往不合格。

[0004] 中国专利CN104230803B提供一种硫酸羟氯喹的制备方法,将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链溶解于乙酸酯类溶剂中,加入醇钠作催化剂,通过蒸馏出乙酸酯类溶剂逐渐升温的方式进行缩合反应,反应结束后,加入5%氢氧化钠水溶液调pH至9-10,用乙酸酯类有机溶剂提取,洗涤,结晶得到羟氯喹,然后将羟氯喹与硫酸在醇-水混合溶剂体系中进行成盐反应。相比较而言,该专利所述的操作方法更为简便,其主要缺点在于羟氯喹在乙酸酯类溶剂中的溶解度较小,在后处理中使用乙酸酯类溶剂萃取羟氯喹的所需的溶剂量极大。

[0005] 在以上公开的硫酸羟氯喹的制备方法中,均有某些不足因素,不利于工业化生产。因此,有必要解决上述问题,对硫酸羟氯喹的合成工艺进行进一步的改进。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服上述问题,提供一种新的绿色环保,操作简便的高纯度硫酸羟氯喹的合成方法。

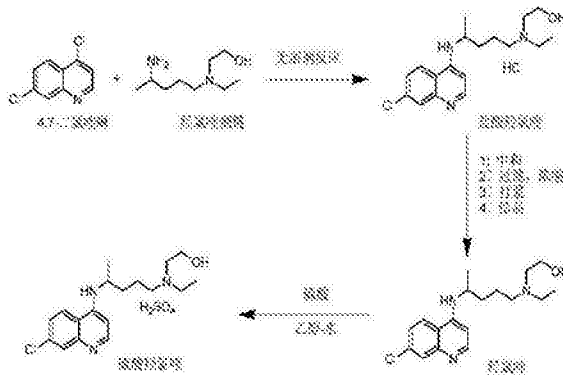
[0007] 本发明提供一种硫酸羟氯喹的制备方法,具体步骤如下:

[0008] (1)将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链混合后,在无溶剂和无催化剂条件下加热缩合,制备得到盐酸羟氯喹;

[0009] (2)将盐酸羟氯喹溶于无水醇类溶剂中,用醇钠或醇钾中和,过滤除去生成的氯化钾或氯化钠,滤液浓缩得羟氯喹粗品;

[0010] (3)将羟氯喹粗品先用乙酸酯打浆预处理,再用乙酸酯与醇组成的混合溶剂结晶,得羟氯喹精制品,其纯度大于99.5%,最大单杂小于0.1%;

[0011] (4)将羟氯喹精制品溶解于乙醇中,向其中滴加等摩尔的硫酸的水溶液或者硫酸的乙醇-水溶液,滴加过程中将反应内温控制在40℃以下,滴加结束后,室温搅拌析晶10-24h,过滤,干燥,即得硫酸羟氯喹,其HPLC纯度>99.6%,最大单杂<0.1%;其反应方程式如下所示:



[0012]

[0013] 上述步骤(1)中,4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链的摩尔比为1:1~1:1.2;反应温度为110-130℃,反应时间为18-48h。

[0014] 上述步骤(2)中,所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇中任一种或几种;所述的醇钠或醇钾试剂选自甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠、叔丁醇钠、甲醇钾、乙醇钾、丙醇钾或叔丁醇钾中任一种。

[0015] 上述步骤(2)中,醇类溶剂和盐酸羟氯喹理论产量的体积质量比为3-8mL/g。

[0016] 上述步骤(2)中,醇钠或醇钾的加入量和盐酸羟氯喹理论产量的摩尔比为1.0:1~1.1:1。

[0017] 上述步骤(3)中,所述乙酸酯选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯中任一种;所述醇选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或正丁醇中任一种。

[0018] 上述步骤(3)中,乙酸酯与醇的体积比为4:1~8:1。

[0019] 上述步骤(4)中,硫酸的水溶液或者硫酸的乙醇-水溶液的质量浓度低于35%。

[0020] 本发明所用的4,7-二氯喹啉和羟氯喹侧链均是可以在市面上大规模购得的工业原料,以及所用到的溶剂均属工业原料。

[0021] 本发明所提到的“羟氯喹侧链”是指起始原料“5-(N-乙基-N-(2-羟乙基)胺)-2-戊胺”;“醇钠”是指烷基醇的氢被钠取代后形成的碱;“乙酸酯”是指乙酸与一元醇形成的酯。

[0022] 和现有技术相比,本发明的有益效果在于:

[0023] 1) 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链的缩合为无溶剂反应,避免了高污染性催化剂苯酚的使用,也不需要其它催化剂的使用,反应在常压下进行也不需要惰性气体保护,操作简单。

[0024] 2) 反应后处中无水醇类为溶剂溶解羟氯喹盐酸盐,用醇钠、醇钾中和,生成的无机盐氯化钠、氯化钾可以过滤除去,浓缩回收醇类溶剂,再用乙酸酯类溶剂打浆,得羟氯喹粗品。避免了萃取操作,无废水产生,劳动强度大大减轻。

[0025] 3) 经乙酸酯类打浆处理的羟氯喹粗品的纯度较高,再用乙酸酯与醇的混合溶剂进行结晶,得到的羟氯喹的纯度进一步提升,容易将单杂含量降低至0.1%以下。

[0026] 4) 羟氯喹与硫酸成盐在乙醇-水混合溶剂中进行,避免了无水条件下产生有毒物质的风险,产品结晶性好,所得到的硫酸羟氯喹的质量指标(HPLC纯度99.6%以上,最大单杂小于0.1%)

具体实施方式

[0027] 以下通过实施例进一步说明和解释本发明硫酸羟氯喹工业化的制备方法,但不限

制本发明的范围。

[0028] 实施例1羟氯喹的合成

[0029] 在500mL的四口瓶中,加入4,7-二氯喹啉:100g (0.51mol) 和羟基氯喹侧链:89g (0.51mol),升温至110℃反应1小时,然后升温至120℃反应24小时,点板监控至4,7-二氯喹啉基本消失,稍冷却,加入无水甲醇(600mL),搅拌溶解,分批加入1.0eq甲醇钠(27.5g),搅拌2h,过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干,再加入乙酸甲酯(300mL)打浆,过滤,得羟氯喹粗品169g。

[0030] 将上述羟氯喹粗品加入甲醇-乙酸甲酯的混合溶剂(1:4,v/v,600mL)中,加热溶解,再自然冷却至室温,搅拌析晶5h,过滤,滤饼用乙酸甲酯润洗,50℃鼓风干燥至恒重,得羟氯喹精制品约145g,收率为85.1%,HPLC纯度>99.5%,最大单杂<0.1%。

[0031] 实施例2羟氯喹的合成

[0032] 在500mL的四口瓶中,加入4,7-二氯喹啉:100g (0.51mol) 和羟基氯喹侧链:92g (0.53mol),升温至110℃反应1小时,然后升温至125℃反应20小时,点板监控至4,7-二氯喹啉基本消失,降温至室温,加入乙醇(800mL)溶解,分批加入1.1eq乙醇钠(38.15g),搅拌1-2h,过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干,再加入乙酸异丙酯打浆,过滤,得羟氯喹粗品(168g)。

[0033] 将上述羟氯喹粗品加入乙醇-乙酸乙酯的混合溶剂(1:5,v/v,800mL)中,加热溶解,再自然冷却至室温,搅拌析晶8h,过滤,滤饼用乙酸异丙酯润洗,50℃鼓风干燥至恒重,得羟氯喹精制品约146g,收率为86.0%,HPLC纯度>99.5%,最大单杂<0.1%。

[0034] 实施例3羟氯喹的合成

[0035] 在500mL的四口瓶中,加入4,7-二氯喹啉:100g (0.51mol) 和羟基氯喹侧链:95g (0.55mol),升温至110℃反应1小时,然后升温至130℃反应18小时,点板监控至4,7-二氯喹啉消失,降温至室温,加入无水乙醇溶解(1000mL),分批加入1.05eq的叔丁醇钾(59.9g),搅拌1-2h,过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干,再加入乙酸乙酯打浆,过滤,得羟氯喹粗品167.9g。

[0036] 将上述羟氯喹粗品加入乙醇-乙酸乙酯的混合溶剂(1:6,v/v,1000mL)中,加热溶解,再自然冷却至室温,搅拌析晶6h,过滤,滤饼用乙酸乙酯润洗,50℃鼓风干燥至恒重,得羟氯喹精制品约148g,收率为87.2%,HPLC纯度>99.5%,最大单杂<0.1%。

[0037] 实施例4羟氯喹的合成

[0038] 在500mL的四口瓶中,加入4,7-二氯喹啉:100g (0.51mol) 和羟基氯喹侧链:100g (0.57mol),升温至110℃反应1小时,然后升温至130℃反应18小时,点板监控至4,7-二氯喹啉基本消失,降温至室温,加入异丙醇溶解(1200mL),分批加入1.0eq叔丁钠(48.96g),搅拌1-2h,冷却,有不溶物析出,过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干,再加入乙酸异丙酯打浆,过滤,得羟氯喹粗品167.8g。

[0039] 将上述羟氯喹粗品加入异丙醇-乙酸异丙酯的混合溶剂(1:7,v/v,1200mL)中,加热至80℃溶解,再自然冷却至室温,搅拌析晶8h,过滤,滤饼用少量乙酸异丙酯润洗,50℃鼓风干燥至恒重,得约150g,收率为88.3%,HPLC纯度>99.5%,最大单杂<0.1%。

[0040] 实施例5羟氯喹的合成

[0041] 在500mL的四口瓶中,加入4,7-二氯喹啉:100g (0.51mol) 和羟基氯喹侧链:104g

(0.60mol),升温至110℃反应48小时,点板监测4,7-二氯喹啉基本消失,降温至室温,加入乙醇(1500mL)溶解,分批加入1.0eq的甲醇钾,搅拌2h,有不溶物析出,过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干,再加入乙酸异丙酯打浆,过滤,得羟氯喹粗品168.5g。

[0042] 将上述羟氯喹粗品加入异丙醇-乙酸异丙酯的混合溶剂(1:8,v/v,1500mL)中,加热至80℃溶解,再自然冷却至室温,搅拌析晶5h,过滤,滤饼用少量乙酸异丙酯润洗,50℃鼓风干燥至恒重,得约145g,收率为85.4%,HPLC纯度>99.5%,最大单杂<0.1%。

[0043] 实施例6硫酸羟氯喹的合成

[0044] 取羟氯喹精制品10.0g加入250mL四口烧瓶中,加入100mL乙醇,室温下搅拌溶解,滴加等当量稀硫酸(2.97g浓硫酸+7mL水),控制滴加速度,反应液内温不高于40℃,加毕,室温搅拌18小时,过滤,用10mL×2乙醇淋洗,50℃鼓风干燥2小时,得12.2g白色结晶粉末,HPLC纯度>99.6%,最大单杂<0.1%。

[0045] 实施例7硫酸羟氯喹的制备

[0046] 取羟氯喹精制品10.0g加入250mL四口烧瓶中,加入90mL乙醇,室温下搅拌溶解,滴加等当量稀硫酸(2.97g浓硫酸+7mL水+10mL乙醇),控制滴加速度,反应液内温不高于40℃,加毕,室温搅拌18小时,过滤,用10mL×2乙醇淋洗,50℃鼓风干燥2小时,得12.0g白色结晶粉末,HPLC纯度>99.6%,最大单杂<0.1%。

[0047] 实施例8硫酸羟氯喹的合成

[0048] 取羟氯喹精制品10.0g加入250mL四口烧瓶中,加入80mL乙醇,室温下搅拌溶解,滴加等当量稀硫酸(2.97g浓硫酸+7mL水+20mL乙醇),控制滴加速度,反应液内温不高于40℃,加毕,室温搅拌18小时,过滤,用10mL×2乙醇淋洗,50℃鼓风干燥2小时,得12.2g白色结晶粉末,HPLC纯度>99.6%,最大单杂<0.1%。

[0049] 实施例9硫酸羟氯喹的合成

[0050] 取羟氯喹精制品10.0g加入250mL四口烧瓶中,加入70mL乙醇,室温下搅拌溶解,滴加等当量稀硫酸(2.97g浓硫酸+7mL水),控制滴加速度,反应液内温不高于40℃,加毕,室温搅拌18小时,过滤,用10mL×2乙醇淋洗,50℃鼓风干燥2小时,得12.3g白色结晶粉末,HPLC纯度>99.6%,最大单杂<0.1%。

[0051] 实施例10、硫酸羟氯喹的合成

[0052] 取羟氯喹精制品10.0g加入250mL四口烧瓶中,加入60mL乙醇,室温下搅拌溶解,滴加等当量稀硫酸(2.97g浓硫酸+7mL水+40mL乙醇),控制滴加速度,反应液内温不高于40℃,加毕,室温搅拌18小时,过滤,用10mL×2乙醇淋洗,50℃鼓风干燥2小时,得12.1g白色结晶粉末,HPLC纯度>99.6%,最大单杂<0.1%。

[0053] 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,经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,而不偏离本发明的晶型和范围。