



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108689929 A

(43)申请公布日 2018.10.23

(21)申请号 201810731667.7

(22)申请日 2018.07.05

(71)申请人 上海中西三维药业有限公司

地址 201419 上海市奉贤区星火开发区民
乐路158号

(72)发明人 李晓东 颜国明 卫金强 祝鹏程
余坤矫 丁云晖 俞伟 丁雁

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 蔡立丰

(51)Int.Cl.

C07D 215/46(2006.01)

权利要求书2页 说明书12页 附图2页

(54)发明名称

一种羟氯喹及其硫酸盐的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种羟氯喹及其硫酸盐的制备方法。所述的羟氯喹的制备方法,包括下述的步骤:步骤(1)、在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链化合物,134~144℃反应,至4,7-二氯喹啉含量小于等于10%,得到羟氯喹粗品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量>92%;步骤(2)、将步骤(1)中制得的羟氯喹粗品,在醇类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中重结晶,得到羟氯喹精品即可。本发明制得的所述的羟氯喹精品纯度可达99.9%,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%。

1. 一种硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,包括下述的步骤:在溶剂中,将硫酸水溶液与羟氯喹精品进行成盐反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可;所述的硫酸水溶液为质量百分数为30%~80%硫酸水溶液;所述的羟氯喹精品的纯度为质量百分数>99.0%。

2. 如权利要求2所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,所述的硫酸羟氯喹为晶体;所述的晶体以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在以下位置具有特征峰:16.9°、17.1°、17.5°、19.9°、21.3°、23.5°、23.9°和26.7°;

和/或,所述的硫酸羟氯喹,用KBr压片测得的红外吸收图谱表征,其在以下位置处有特征峰:3424、3214、2972、1613、1553、1458、1366、1342、1215、1111、824、620和605 cm^{-1} ;

和/或,所述的硫酸羟氯喹的差示扫描量热法下,在246℃存在吸热峰。

3. 如权利要求1所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,所述的羟氯喹精品中,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%;

和/或,所述的硫酸水溶液为质量百分数为40%~60%;

和/或,所述的溶剂为醇类溶剂、或醇类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂;

和/或,所述的混合溶剂中醇类溶剂与酯类溶剂的重量比为1:0.2~1:0.8;

和/或,所述羟氯喹与溶剂的重量比为1:3~1:8;

和/或,所述的硫酸与所述的羟氯喹精品的摩尔比为1:0.9~1:1。

4. 如权利要求3所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,所述的硫酸水溶液为质量百分数为50%;

和/或,所述的溶剂为醇类溶剂时,所述的醇类溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种;

和/或,所述的溶剂为酯类溶剂时,所述的酯类溶剂为乙酸乙酯;

和/或,所述羟氯喹与溶剂的重量比为1:4~1:5;

和/或,所述的制备方法,包括下述的步骤:在20~35℃,将所述的硫酸滴加到所述的羟氯喹精品与所述的溶剂的混合物中后,在30~55℃反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可;

和/或,所述的硫酸与所述的羟氯喹精品反应结束后,降温至0℃~20℃。

5. 如权利要求4所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,所述的制备方法,包括下述的步骤:在20~35℃,将所述的硫酸滴加到所述的羟氯喹精品与所述的溶剂的混合物中后,在50~55℃反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可;

和/或,所述的硫酸与所述的羟氯喹精品反应结束后,降温至0℃~20℃保温;

和/或,所述的制备方法还进一步包括后处理,所述的后处理为过滤,干燥。

6. 如权利要求1所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,所述羟氯喹精品由如下步骤制得:

步骤(1)、在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉与5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺,134~144℃反应,至4,7-二氯喹啉含量小于等于10%,得到羟氯喹粗品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量>92%;

步骤(2)、将步骤(1)中制得的羟氯喹粗品,在醇类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中重结晶,得到所述的羟氯喹精品即可。

7. 如权利要求6所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的惰性气体为氩气、氙气、氮气和二氧化碳中的一种或多种;

和/或,步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉与所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比为1:1.2~1:2;

和/或,步骤(1)中,反应至4,7-二氯喹啉含量为4~6%;

和/或,所述的4,7-二氯喹啉和所述的羟氯喹侧链化合物反应结束后,降温至80℃以下;

和/或,步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉和所述的羟氯喹侧链化合物反应结束后,淬灭液进行淬灭,有机溶剂萃取,蒸馏,除去有机溶剂,得到所述的羟氯喹粗品即可;

和/或,步骤(2)中,所述的酯类溶剂为乙酸酯类溶剂;

和/或,步骤(2)中,所述的醇类溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种;

和/或,步骤(2)中,所述的混合溶剂中酯类溶剂与醇类溶剂的重量比为1:0.1~0.2;

和/或,步骤(2)中,所述重结晶的混合溶剂与羟氯喹粗品的重量比为1:0.3~1:0.7;

和/或,步骤(2)中,所述的重结晶为将所述的羟氯喹粗品溶清后,冷却,以使溶液成过饱和状态,产品成固体析出即可。

8.如权利要求7所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,

步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉与所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比为1:1.4~1.6;

和/或,步骤(1)中,所述淬灭液为水或质量百分比浓度为6~10%的氢氧化钠水溶液;

和/或,步骤(1)中,所述淬灭液与4,7-二氯喹啉的质量比为3:1;

和/或,步骤(1)中,所述有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷和乙酸乙酯中的一种或多种;

和/或,步骤(2)中,所述的酯类溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯和乙酸异丁酯中的一种或多种;

和/或,步骤(2)中,所述的混合溶剂为乙醇与乙酸乙酯;

和/或,步骤(2)中,所述的重结晶为将所述的羟氯喹粗品65~75℃溶清后;冷却至10℃析晶。

9.如权利要求8所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉与所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比为1:1.5;

和/或,所述淬灭液为质量百分比浓度为7%的氢氧化钠水溶液;

和/或,所述的羟氯喹析晶后,通过过滤得到所述的羟氯喹精品。

10.一种羟氯喹的制备方法,其特征在于,包括下述的步骤:

步骤(1)、在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉与5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺,134~144℃反应,至4,7-二氯喹啉含量小于等于10%,得到羟氯喹粗品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量>92%;

步骤(2)、将步骤(1)中制得的羟氯喹粗品,在醇类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中重结晶,得到羟氯喹精品即可;所述的羟氯喹精品的纯度为质量百分数>99.0%,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%;

其中,反应条件如权利要求7~9任一项所述。

一种羟氯喹及其硫酸盐的制备方法

技术领域

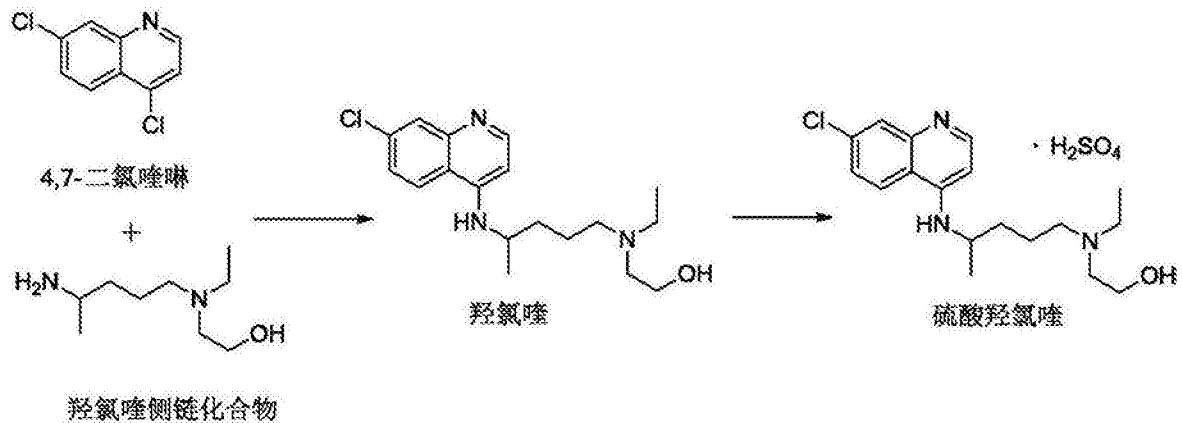
[0001] 本发明涉及一种羟氯喹及其硫酸盐的制备方法。

背景技术

[0002] 硫酸羟氯喹 (Hydroxychloroquine Sulfate), 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747-36-40。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] US2546658公开了一种硫酸羟氯喹合成方法, 该方法的反应过程如下:

[0004]



[0005] 4,7-二氯喹啉与5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺(以下简称羟氯喹侧链化合物)反应, 得羟氯喹, 再硫酸成盐。该专利报于1951年, 工艺较老, 使用了当量的苯酚做溶剂, 增加了后处理的难度。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, 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, 对于三废处理造成压力; 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。该方法工艺较复杂, 不适宜于工业化, 且得到的羟氯喹粗品的收率不到20%。

[0006] CA2561987公开了一种制备羟氯喹方法, 由于反应保持在120-130℃反应时间长达20-24h, 会导致粗产品中杂质含量偏高, 纯化过程繁杂。特别是后处理中为了去除如式I所示脱乙基羟氯喹杂质(7-氯-4-(4-N-羟乙基-1-甲基叔氨基))进行了复杂的后处理过程: 先用酰胺基形成剂(例如酸酐)与式I杂质反应, 形成如式II所示化合物; 再加适量碱, 水解得如式III所示化合物; 利用羟氯喹成盐的相同条件下, 化合物III不能成盐的特性, 而除去杂质。该方法中羟氯喹及其硫酸盐的纯化过程非常繁杂, 整个路线反应时间特别长, 而且产生大量的废水, 后处理中为了去除掉杂质进行了复杂的后处理过程, 成本高, 不利于工业化生产。

[0007] W02010027150也公开了一种硫酸羟氯喹合成方法, 其包括将两种原料, 在通入氮气或氩气加压至5-20bar压力后保持在80℃搅拌30min, 升温至100-120℃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。

[0008] 该方法仍存在以下不足点: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;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。

[0009] CN102050781公布了一种硫酸羟氯喹的工业化制造方法: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℃,蒸出溶剂,然后保持温度在120-125℃条件下反应13-18小时。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,延长了120℃以下的升温反应时间,高温反应时间略有降低。但是该方法总体反应时间仍较长,杂质仍然较多,最大单个杂质不能有效稳定的控制在0.1%以下,且收率较低。在生产过程中采用大量的有机溶剂用于萃取和析晶,一方面增加了产品的成本,另一方面不利于回收和环保。

[0010] CN103724261中的方法直接将两个原料在气体保护下升温反应(13-24小时),存在反应时间长、反应剧烈,产生大量的杂质,经过后处理先酸化、后大量的液碱碱化,然后加入有机溶剂,这样有机层中夹杂大量的碱液和无机盐,冷却后析晶出来的羟氯喹含有大量的无机盐和杂质,使得羟氯喹HPLC纯度才96%,这样直接经过一次成盐得到的硫酸羟氯喹质量往往不合格。

[0011] 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,对环境不友好,也增加了生产成本;另外生产工艺较繁琐、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、生产成本低、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

[0012] 本发明所要解决的技术问题是现有的羟氯喹的制备方法,纯度低、杂质控制不稳定等缺陷,而提供了一种羟氯喹及其硫酸盐的制备方法。采用该制备方法,杂质含量可有效稳定控制、纯度大幅提高、绿色环保。

[0013] 本发明提供了一种硫酸羟氯喹的制备方法,包括下述的步骤:在溶剂中,将硫酸水溶液与羟氯喹精品进行成盐反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可;所述的硫酸水溶液为质量百分数为30%~80%硫酸水溶液;所述的羟氯喹精品的纯度为质量百分数>99.0%。

[0014] 其中,所述的硫酸羟氯喹较佳地为晶体;所述的晶体以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在以下位置具有特征峰:16.9°、17.1°、17.5°、19.9°、21.3°、23.5°、23.9°和26.7°。较佳地,所述的硫酸羟氯喹晶型的XRPD图谱如图1所示。

[0015] 其中,所述的硫酸羟氯喹,较佳地用KBr压片测得的红外吸收图谱表征,其在以下位置处有特征峰:3424、3214、2972、1613、1553、1458、1366、1342、1215、1111、824、620和605 cm^{-1} 。

[0016] 其中,所述的硫酸羟氯喹,较佳地差示扫描量热法(DSC)下,在246℃存在吸热峰。

[0017] 其中,所述的羟氯喹精品中,较佳地,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%。

[0018] 其中,所述的硫酸水溶液较佳地为质量百分数为40%~60%,更佳的为50%。

[0019] 其中,所述的溶剂较佳地为醇类溶剂(例如乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种)、或醇类溶剂(例如乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种)与酯类溶剂(例如乙酸乙酯)的混合溶剂。

[0020] 其中,所述的混合溶剂中,醇类溶剂与酯类溶剂的重量比较佳地为1:0.2~1:0.8。

[0021] 其中,所述溶剂的用量一般能使羟氯喹完全溶解形成均一溶液。所述羟氯喹与溶剂的重量比较佳地为1:3~1:8(又例如1:4~1:5)。

[0022] 其中,所述的硫酸的用量可为本领域常规的用量,例如调pH至3.5~6即可,本发明中所述的硫酸与所述的羟氯喹精品的摩尔比较佳地为1:0.9~1:1。

[0023] 所述的硫酸羟氯喹的制备方法,较佳地还可包括下述的步骤:在20~35℃,将所述的硫酸滴加到所述的羟氯喹精品与所述的溶剂的混合物中后,在30~55℃反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可。较佳地,滴加完硫酸后,在50~55℃反应。

[0024] 其中,所述的硫酸与所述的羟氯喹精品反应结束后,较佳地降温至0℃~20℃,更佳地在0℃~20℃保温。

[0025] 所述的硫酸羟氯喹的制备方法,还可进一步包括后处理,所述的后处理可为本领域的常规后处理,较佳地为过滤,干燥。

[0026] 其中,所述的干燥可为本领域的常规干燥,较佳地为真空干燥。所述的真空干燥的温度较佳地为50~80℃。

[0027] 其中,所述的硫酸羟氯喹纯度可达>99.9%,最大单杂<0.06%。

[0028] 所述的硫酸羟氯喹制备方法中,较佳地所述羟氯喹精品由如下步骤制得:

[0029] 步骤(1)、在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链化合物(5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺),134~144℃反应,至4,7-二氯喹啉含量小于等于10%,得到羟氯喹粗品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量>92%;

[0030] 步骤(2)、将步骤(1)中制得的羟氯喹粗品,在醇类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中重结晶,得到所述的羟氯喹精品即可。

[0031] 步骤(1)中,所述的惰性气体可为本领域常规的惰性气体,以不参与反应即可;本发明中较佳地为氩气、氙气、氮气和二氧化碳中的一种或多种。

[0032] 步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉与所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比可为1:1.2~1:2,较佳地为1:1.4~1.6(例如1:1.5)。

[0033] 步骤(1)中,所述的反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,本发明中较佳地为至4,7-二氯喹啉含量为4~6%。

[0034] 步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉和所述的羟氯喹侧链化合物反应结束后,较佳地降温至80℃以下。

[0035] 步骤(1)中,较佳地,反应结束后,淬灭液进行淬灭,得到所述的羟氯喹粗品即可;更佳地,反应结束后,淬灭液进行淬灭,有机溶剂萃取,蒸馏,除去有机溶剂,得到所述的羟氯喹粗品即可。

[0036] 步骤(1)中,所述淬灭液较佳地为水或质量百分比浓度为6~10%的氢氧化钠水溶

液,更佳地为质量百分比浓度为7%的氢氧化钠水溶液。

[0037] 步骤(1)中,所述淬灭液用量可为本领域中常规的用量,较佳地所述淬灭液与4,7-二氯喹啉的质量比为3:1。

[0038] 步骤(1)中,所述有机溶剂较佳地为二氯甲烷、三氯甲烷和乙酸乙酯中的一种或多种。

[0039] 步骤(2)中,所述的酯类溶剂可为本领域中常规的,本发明中较佳地为乙酸酯类溶剂,更佳地为乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯和乙酸异丁酯中的一种或多种。

[0040] 步骤(2)中,所述的醇类溶剂可为本领域中常规的,本发明中较佳地为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种。

[0041] 步骤(2)中,所述的混合溶剂较佳地为乙醇与乙酸乙酯。

[0042] 步骤(2)中,所述的混合溶剂中酯类溶剂与醇类溶剂的重量比较佳地为1:0.1~0.2。

[0043] 步骤(2)中,所述重结晶的混合溶剂与羟氯喹粗品的重量比较佳地为1:0.3~1:0.7。

[0044] 步骤(2)中,所述的重结晶可为本领域常规的结晶,例如将所述的羟氯喹粗品溶清后,冷却,以使溶液成过饱和状态,产品成固体析出即可;本发明中较佳地为65~75℃溶清后;冷却至10℃析晶。

[0045] 所述的羟氯喹析晶后,较佳地通过过滤得到所述的羟氯喹精品。

[0046] 较佳地,过滤后得到的所述的羟氯喹精品用所述的混合溶剂洗涤。

[0047] 本发明还提供了一种羟氯喹的制备方法,包括下述的步骤:

[0048] 步骤(1)、在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链化合物(5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺),134~144℃反应,至4,7-二氯喹啉含量小于等于10%,得到羟氯喹粗品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量>92%;

[0049] 步骤(2)、将步骤(1)中制得的羟氯喹粗品,在醇类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中重结晶,得到羟氯喹精品即可。

[0050] 步骤(1)中,所述的惰性气体可为本领域常规的,以不参与反应的即可,本发明中较佳地为氩气、氙气、氮气和二氧化碳中的一种或多种。

[0051] 步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉与所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比可为1:1.2~1:2,较佳地为1:1.4~1.6(例如1:1.5)。

[0052] 步骤(1)中,所述的反应的进程可以采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,本发明中较佳地为至4,7-二氯喹啉含量为4~6%。

[0053] 步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉和所述的羟氯喹侧链化合物反应结束后,较佳地降温至80℃以下。

[0054] 步骤(1)中,较佳地,反应结束后,淬灭液进行淬灭,得到所述的羟氯喹粗品即可;更佳地,反应结束后,淬灭液进行淬灭,有机溶剂萃取,蒸馏,除去有机溶剂,得到所述的羟氯喹粗品即可。

[0055] 步骤(1)中,所述淬灭液较佳地为水或质量百分比浓度为6~10%的氢氧化钠水溶液,更佳地为质量百分比浓度为7%的氢氧化钠水溶液。

- [0056] 步骤(1)中,所述淬灭液用量可为本领域中常规的用量,较佳地所述淬灭液与4,7-二氯喹啉的质量比为3:1。
- [0057] 步骤(1)中,所述有机溶剂较佳地为二氯甲烷、三氯甲烷和乙酸乙酯中的一种或多种。
- [0058] 步骤(2)中,所述的酯类溶剂可为本领域中常规的,本发明中较佳地为乙酸酯类溶剂,更佳地为乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯和乙酸异丁酯中的一种或多种。
- [0059] 步骤(2)中,所述的醇类溶剂可为本领域中常规的,本发明中较佳地为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种或多种。
- [0060] 步骤(2)中,所述的混合溶剂较佳地为乙醇与乙酸乙酯。
- [0061] 步骤(2)中,所述的混合溶剂中酯类溶剂与醇类溶剂的重量比较佳地为1:0.1~0.2。
- [0062] 步骤(2)中,所述重结晶的混合溶剂与羟氯喹粗品的重量比较佳地为1:0.3~1:0.7。
- [0063] 步骤(2)中,所述的重结晶可为本领域常规的结晶,例如将所述的羟氯喹粗品溶清后,冷却,以使溶液成过饱和状态,产品成固体析出即可;本发明中较佳地为65~75℃溶清后;冷却至10℃析晶。
- [0064] 所述的羟氯喹析晶后,较佳地通过过滤得到所述的羟氯喹精品。
- [0065] 较佳地,过滤后得到的所述的羟氯喹精品用所述的混合溶剂洗涤。
- [0066] 所述的羟氯喹精品中,所述的羟氯喹精品的纯度为质量百分数>99.0%;较佳地,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%。
- [0067] 本发明中,所述的羟氯喹粗品、羟氯喹精品、硫酸羟氯喹,以及杂质的含量均为通过液相色谱(HPLC)检测,面积归一法计算得到。
- [0068] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。
- [0069] 本发明所用试剂和原料均市售可得。
- [0070] 本发明中:术语“XRPD”是指粉末X-射线衍射;
- [0071] 术语“IR”是指红外光谱法;
- [0072] 术语“DSC”是指差示扫描量热法;
- [0073] 术语“HPLC”是指高效液相色谱法;
- [0074] 本发明中,如未限定操作温度,均在室温下进行。所述的室温为0℃~35℃,较佳地为20℃~30℃。
- [0075] 本发明的积极进步效果在于:1)本发明的制备方法过程简便、环保、快速,避免有毒催化剂苯酚的使用,反应在常压下进行,避免了高压反应的危险;2)通过结晶,产品杂质含量低,精制得到的羟氯喹纯度可达99.9%,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%;3)通过使用硫酸水溶液可进一步制得硫酸羟氯喹,纯度可达99.9%,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%。

附图说明

[0076] 图1为本发明实施例11制得的硫酸羟氯喹晶型A的X-射线粉末衍射图谱。

[0077] 图2为本发明实施例11制得的硫酸羟氯喹晶型A的DSC图谱。

具体实施方式

[0078] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0079] 下述实施例中,含量为通过液相色谱(HPLC)检测,面积归一法计算得到。HPLC方法具体如下:

[0080] HPLC型号:Aglient 1200

[0081] 色谱柱型号:Aglient Zorbax XDB-C8 4.6×150mm×5μm

[0082] 检测波长:254nm

[0083] 流动相A:将2mL三乙胺和6.8g KH₂PO₄溶解于900mL水中,用1mol/LKOH调节pH=8.0。稀释到1000mL并混合均匀;

[0084] 流动相B:甲醇;

[0085] 梯度洗脱:

[0086]

时间	A (%)	B (%)	说明
0min	53	47	等度
20min	33	67	等度
20.1min	53	47	等度
30min	53	47	等度

[0087] 本发明所涉及的粉末X-衍射测试仪器型号为Bruker D8ADVANCE;测试条件:Voltage,Current为40Kv,40mA,Stand-End Position为0-40°2θ,Increment为0.02°2θ,Time per step为0.5s,检测环境:26℃,湿度44%RH。

[0088] 本发明所涉及的差示扫描量热仪型号为TA DSC Q2000;测试方法:Equilibrate at 20℃,Ramp at 10.0℃/min to 250.0℃,N₂流为40mL/min,铝盘,加盖。检测环境:25℃,湿度55%RH。

[0089] 实施例1~8

[0090] 步骤(1)、羟氯喹粗品的制备

[0091] 将4,7-二氯喹啉(100g)和侧链加入到反应瓶中,氮气保护下,搅拌,升至一定温度,反应,至HPLC检测4,7-二氯喹啉含量为6%以下,停止反应,使用淬灭液淬灭反应,使用有机溶剂萃取,萃取液经纯化水洗涤至pH为7~8,减压蒸馏,得到羟氯喹粗品。

[0092] 表1.羟氯喹粗品的制备

[0093]

实施例	4,7-二氯喹啉:侧链 (重量比)	反应 温度(°C)	反应 时间 (h)	淬灭液	萃取液	粗品 得量 (g)	收率 (%)
1	1:1.2	140	6	7%NaOH 溶液	三氯甲烷	130	76.5
2	1:1.3	140	6	7%NaOH 溶液	三氯甲烷	140	82.4
3	1:1.6	140	6	7%NaOH 溶液	乙酸乙酯	145	85.3
4	1:2	140	6	7%NaOH 溶液	乙酸乙酯	155	91.2
5	1:1.3	134	6	7%NaOH 溶液	二氯甲烷	128	75.3
6	1:1.3	144	6	7%NaOH 溶液	二氯甲烷	145	85.3
7	1:1.3	140	6	水	二氯甲烷	141	82.4
8	1:1.3	140	6	4%NaOH 溶液	二氯甲烷	143	82.4

[0094] 步骤(2)、羟氯喹精品的制备

[0095] 将混合溶剂加入到步骤(1)所得粗品中,加热至 $70\pm 5^{\circ}\text{C}$ 条件下溶解后,降温,冷却至 10°C ,加入晶种,析晶,抽滤,干燥滤饼,得到羟氯喹精品。

[0096] 表2.羟氯喹精品的制备

实施例	混合溶剂:粗品 (重量比)	混合溶剂 (体积比)	收率 (%)	最大未知 单杂(%)	总杂 (%)
1	1:0.3	乙酸乙酯:乙醇 (1:0.15)	80	0.02	0.072
2	1:0.4	乙酸乙酯:乙醇 (1:0.15)	78.4	0.03	0.069

[0097]

[0098]	3	1:0.6	乙酸乙酯:乙醇 (1:0.15)	79.3	0.02	0.067
	4	1:0.3	乙酸丙酯:异丙醇 (1:0.15)	75.3	0.04	0.075
	5	1:0.3	乙酸异丙酯:甲醇 (1:0.15)	75.7	0.03	0.077
	6	1:0.3	乙酸甲酯:乙醇 (1:0.15)	80.3	0.03	0.065
	7	1:0.4	乙酸乙酯:乙醇 (1:0.1)	81.4	0.03	0.055
	8	1:0.4	乙酸乙酯:乙醇 (1:0.2)	79.4	0.03	0.049

[0099] 对比实施例1:

[0100] 100g侧链,112g 4,7-二氯喹啉加入三口烧瓶中,通氮气保护,升温至100℃,搅拌1h,然后升温至120~130℃反应20h,反应完毕后降温(80℃以下),用氢氧化钠溶液调pH>12,二氯甲烷萃取,水洗至中性,减压蒸除二氯甲烷得羟氯喹粗品147g,收率为86.6%,HPLC纯度为90.47%。向全量羟氯喹粗品中加入300g丁酮与300g乙酸乙酯,加热75℃溶清,历经4h缓慢降温至20℃,过滤,滤饼用丁酮和乙酸乙酯混合溶液混合溶剂洗涤,得到羟氯喹湿品,60℃干燥4h得羟氯喹干品,纯度99.80%,最大单杂0.12%,收率88.2%。

[0101] 对比实施例2

[0102] 将100g 4,7-二氯喹啉和110g侧链,加入反应器中,通入氮气保护,升温78℃使4,7-二氯喹啉溶清,升温120℃反应20分钟,升温140℃反应8小时,待反应完全后,将反应液冷却至90℃~100℃,加入5%氢氧化钠溶液,碱化至中性,二氯甲烷萃取,向已经合并的有机相中加入饮用水250g洗涤,分层,重复上述操作,直到洗涤水的pH值为7为止,减压蒸除二氯甲烷得羟氯喹粗品164g,收率为96.9%,HPLC纯度91.78%。向全量羟氯喹粗品中加入300g丁酮与300g乙酸乙酯,加热75℃溶清,历经4h缓慢降温至10℃,过滤,滤饼用丁酮和乙酸乙酯混合溶液混合溶剂洗涤,得到羟氯喹湿品,60℃干燥4h得羟氯喹干品,纯度99.70%,最大单杂0.21%,收率75.3%。

[0103] 对比实施例3

[0104] a.羟氯喹的制备

[0105] 将100g 4,7-二氯喹啉和110g侧链,加入反应器中,通入氮气保护,升温78℃使4,7-二氯喹啉溶清,升温120℃反应20分钟,升温140℃反应8小时,反应完毕后降温(80℃以下),用氢氧化钠溶液调pH>12,二氯甲烷萃取,水洗至中性,减压蒸除二氯甲烷得羟氯喹粗品146g,收率为86.7%,HPLC纯度为90.49%。向全量羟氯喹粗品中加入400g乙酸异丙酯,然后加入5.0g活性炭,升温回流1小时,热过滤,滤液降温至0℃,保温析晶2h后过滤,60℃干燥

4h,得羟氯喹干品。纯度99.63%,最大单杂0.091%,收率88.1%。

[0106] b. 硫酸羟氯喹的制备

[0107] 将上一步所得100g羟氯喹溶于500g无水乙醇中,25℃条件下滴加浓硫酸至溶液浑浊,升温50℃保温9小时,冷却至20℃保温1h,抽滤得硫酸羟氯喹,纯度99.74%,最大单杂0.17%,收率90.2%。

[0108] 对比实施例4

[0109] a. 羟氯喹的制备

[0110] 将100g 4,7-二氯喹啉和110g侧链,加入反应器中,通入氮气保护,升温78℃使4,7-二氯喹啉溶清,升温120℃反应20分钟,升温140℃反应8小时,反应完毕后降温(80℃以下),用氢氧化钠溶液调pH>12,二氯甲烷萃取,水洗至中性,减压蒸除二氯甲烷得羟氯喹粗品149g,收率为87.8%,HPLC纯度为90.91%。向全量羟氯喹粗品中加入300g乙酸乙酯,升温使溶解,降温至0~10℃,保温析晶2h后过滤,烘干,得羟氯喹干品。纯度99.63%,最大单杂0.095%,收率89.6%。

[0111] b. 硫酸羟氯喹的制备

[0112] 将上一步所得100g羟氯喹溶于500g无水乙醇中,25℃条件下滴加浓硫酸至溶液浑浊,升温50℃保温9小时,冷却至20℃保温1h,抽滤得硫酸羟氯喹,纯度99.79%,最大单杂0.18%,收率89.2%。

[0113] 对比实施例5

[0114] 在三颈圆底烧瓶中,加入4,7-二氯喹啉(198g,1.0mol)、羟氯喹侧链(182g,1.05mol)和乙酸异丙酯1089g,缓慢加入乙醇钠(13.6g,0.2mol),在搅拌条件下缓慢升温至回流,然后通过蒸馏出乙酸异丙酯,经9小时逐渐升温至110℃,此后10h升温至120~122℃,最后保温120~122℃反应4h,待反应完全后,将反应液冷却至90~100℃,直接加入5%氢氧化钠溶液,碱化至中性。将蒸馏出来的乙酸异丙酯分两次提取反应液,分层,向已经合并的有机相中加入饮用水500g洗涤,分层,重复上述操作,直到洗涤水的pH值为7为止。洗涤完毕后,控制水温为65℃,减压蒸出乙酸异丙酯得羟氯喹粗品,HPLC纯度为91.78%。向全量羟氯喹粗品中加入300g丁酮与300g乙酸乙酯,加热75℃溶清,历经4h缓慢降温至10℃,过滤,滤饼用丁酮和乙酸乙酯混合溶液混合溶剂洗涤,得到羟氯喹湿品,60℃干燥4h得羟氯喹干品,纯度99.8%,最大单杂0.17%,收率87.6%。

[0115] 对比实施例6

[0116] 20g侧链,22.4g 4,7-二氯喹啉加入三口烧瓶中,通氮气保护,升温至100℃,搅拌1h,然后升温至120~130℃反应20h,反应完毕,稍降温(90℃~100℃),向反应液中加入20g水,再加入40g浓盐酸,搅拌后再加入80g液碱,搅拌30min分液,弃去水相,减压蒸馏,除去有机溶剂,得粗品,HPLC纯度为90.2%,粗品加入300g丁酮与300g乙酸乙酯,加热75℃溶清,历经4h缓慢降温至10℃,过滤,滤饼用丁酮和乙酸乙酯混合溶液混合溶剂洗涤,得到羟氯喹湿品,60℃干燥4h得羟氯喹干品,纯度99.80%,最大单杂0.13%,收率88.2%。

[0117] 对比实施例7

[0118] 将实施例1中得到的羟氯喹粗品(HPLC纯度大于92%)100g,置于单口瓶中,加入260g乙酸乙酯和40g异丙醇混合溶剂,升温搅拌溶解,缓慢升温至80℃,回流1小时,降温至15~20℃,开始析晶计时5小时,降温至0~5℃,保温析晶后过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,得到

羟氯喹湿品,干燥,得到精品羟氯喹的HPLC纯度为99.7%,最大单个杂质为0.16%,收率75%。

[0119] 对比实施例8

[0120] 将实施例1中得到的羟氯喹粗品(HPLC纯度大于92%)100g,置于单口瓶中,加入260g乙酸乙酯和40g异丙醇混合溶剂,升温搅拌溶解,待完全溶解后,加入4.2g活性炭,缓慢升温至80℃,回流1小时,热过滤,滤饼用26g乙酸乙酯和4g异丙醇混合溶剂洗涤,滤液合并,降温至15~20℃,开始析晶计时5小时,降温至0~5℃,保温析晶后过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,得到羟氯喹湿品,干燥,得到精品羟氯喹的HPLC纯度为99.8%,最大单个杂质为0.11%,收率70%。

[0121] 实施例1及对比实施例3、4比较

[0122] 表3.羟氯喹粗品中产品及杂质比较

样品名称	羟氯喹粗品中产品及杂质 (%)					
	相对保留时间	0.65	0.85	1	1.04	1.13
含量%						
实施例 1		0.1201	0.6517	93.2701	0.1203	5.1397
对比实施例 3		0.1170	0.7165	90.4901	0.1846	5.2082
对比实施例 4		0.1233	0.7438	90.9122	0.1448	4.9537

[0124] 表4.羟氯喹精品中产品及杂质比较

样品名称	羟氯喹精品中产品及杂质 (%)					
	相对保留时间	0.65	0.85	1	1.04	1.13
含量%						
实施例 1		0.0201	0.0221	99.9280	0.0178	0.0110
对比实施例 3		0.0897	0.0872	99.6299	0.0883	0.0912
对比实施例 4		0.0926	0.0854	99.6320	0.0945	0.0938

[0127] 注:相对保留时间是以羟氯喹HPLC保留时间为对比;即相对保留时间为“1”表示羟氯喹,其他相对保留时间为杂质。

[0128] 精制后,实施例1中,杂质1含量控制在<0.06%;其余杂质含量均对比比例低一个数量级,其余杂质总量<0.04%。对比比例中主要杂质含量均为0.085~0.1%,均接近0.1%,杂质含量不能稳定控制,在后续的存储过程中极易>0.1%而不合格。

[0129] 实施例9~17及对比实施例9~11

[0130] 硫酸羟氯喹的制备-成盐结晶

[0131] 使用醇类溶剂将羟氯喹精品(50g;由实施例1得到)溶解,在20~35℃,滴加硫酸水

溶液,至混浊,停止滴加,升温至35~55℃,保温反应5小时以上,反应结束,降温至0~20℃,保温1小时,抽滤,干燥滤饼,得到成品。

[0132] 表5. 硫酸羟氯喹的制备

[0133]

实施例	硫酸水溶液	溶剂种类	溶剂体积 mL	收率 (%)	最大 未知单杂 (%)	总杂 (%)
9	30%	乙醇	250	56	0.03	0.098
10	80%	乙醇	250	86.4	0.04	0.097
11	50%	乙醇	250	91.3	0.02	0.085
12	40%	乙醇	250	90.3	0.02	0.087
13	60%	乙醇	250	92.7	0.03	0.089
14	50%	甲醇	250	95.3	0.03	0.097
15	50%	异丙醇	250	92.4	0.03	0.098

[0134]

16	50%	乙醇: 乙酸乙酯 =5:1	250	90.7	0.02	0.097
17	50%	乙醇: 乙酸乙酯 =1.25:1	250	89.2	0.03	0.096
对比实施 例 9	98%	乙醇	250	94.1	0.08	0.43
对比实施 例 10	98%	95%乙醇	200	95.2	0.09	0.45
对比实施 例 11	85%	乙醇	250	93.8	0.07	0.38

[0135] 其中,实施例11与对比实施例9的HPLC数据分析如下:

[0136] 表6. 硫酸羟氯喹中产品及杂质比较

[0137]

样品名称	硫酸羟氯喹及杂质 (%)				
相对保留时间 含量%	0.65	0.85	1	1.04	1.13
实施例 11	0.0251	0.0234	99.9152	0.0102	0.0101
对比实施例 9	0.1509	0.1040	99.5838	0.0721	0.0892

[0138] 注：相对保留时间是以硫酸羟氯喹HPLC保留时间为对比；即相对保留时间为“1”表示硫酸羟氯喹，其他相对保留时间为杂质。

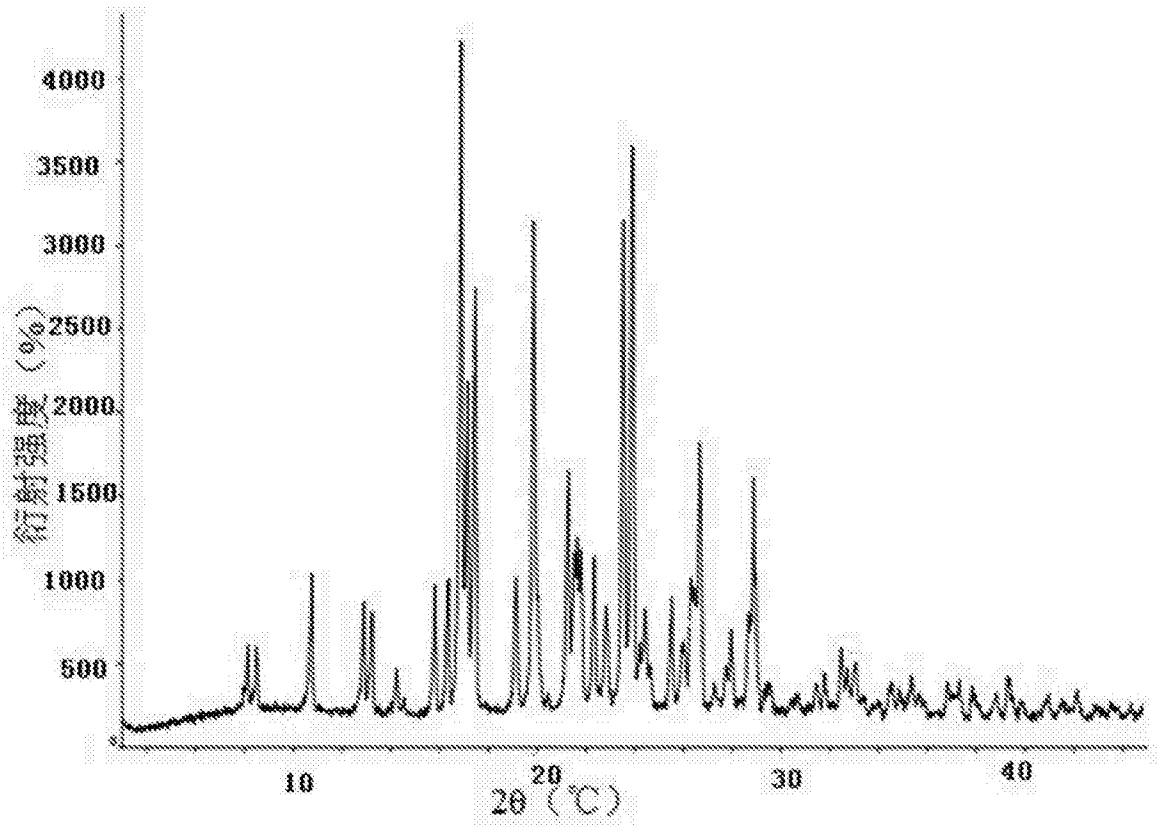


图1

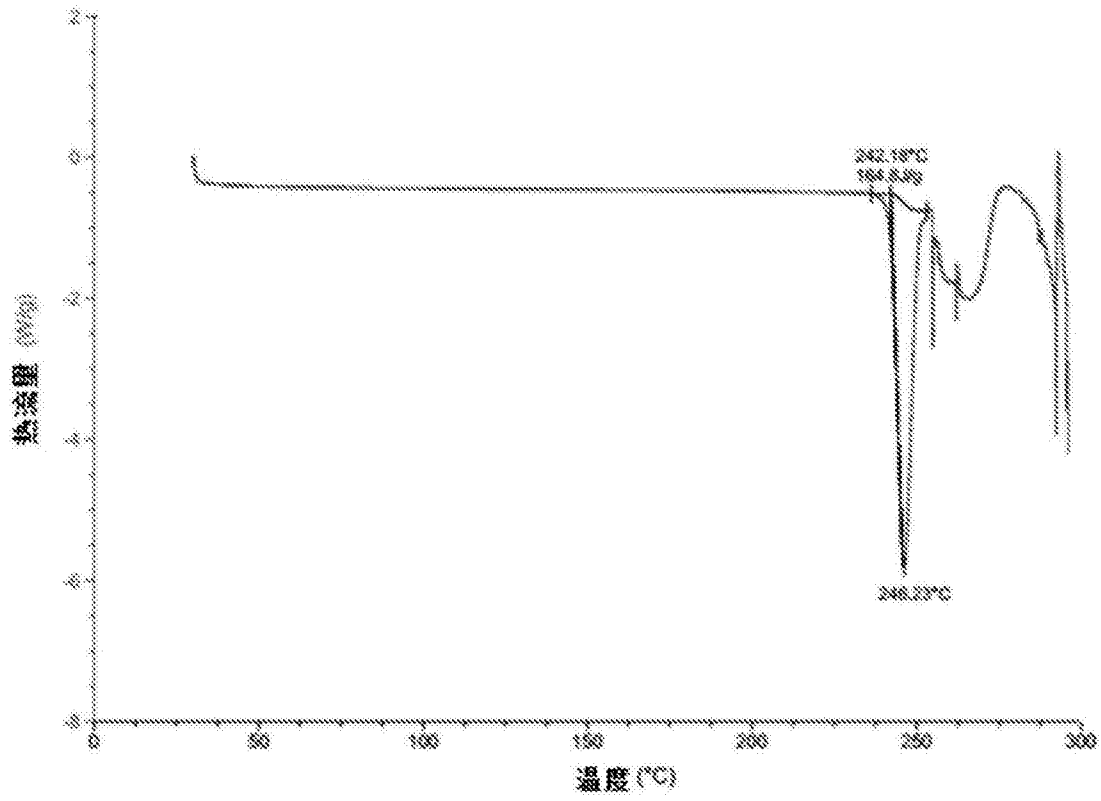


图2