



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104230803 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 24

(21) 申请号 201410428382. 8

(22) 申请日 2014. 08. 28

(71) 申请人 重庆康乐制药有限公司

地址 401221 重庆市长寿区重庆(长寿)化工  
园区化中大道4号

(72) 发明人 唐明 龚大勇 杨忠鑫 刘英超  
杨继斌 蔡中文 查正华 王亚川

(51) Int. Cl.

C07D 215/46(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

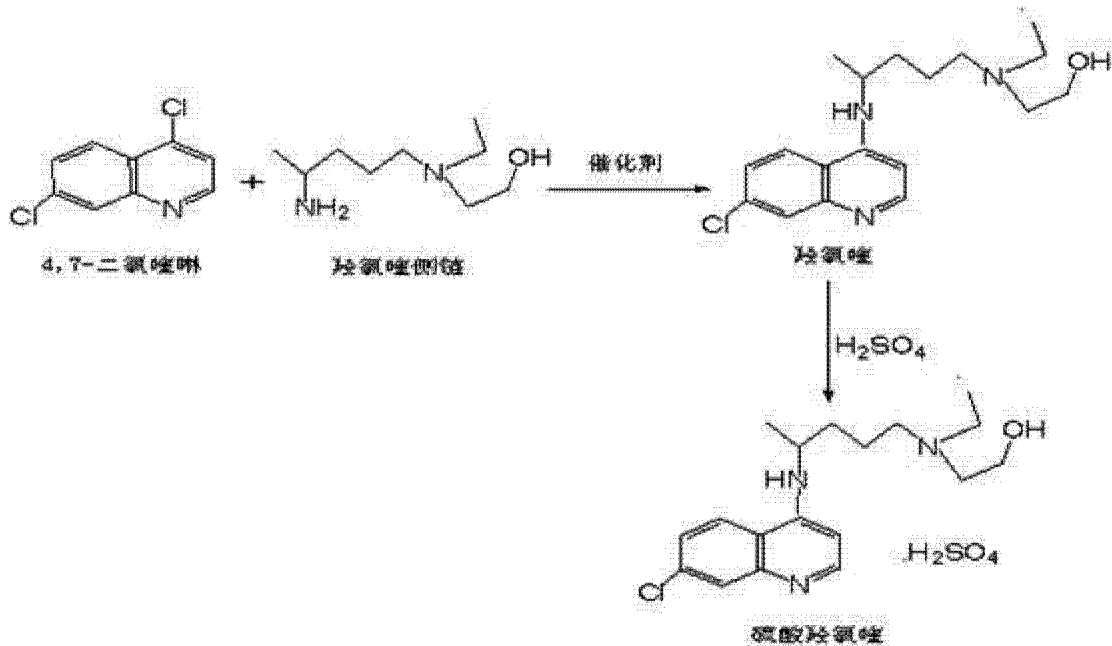
一种硫酸羟氯喹的制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于:以4,7-二氯喹啉为起始原料,与羟氯喹侧链在催化剂的作用下,缩合得到羟氯喹,然后羟氯喹与硫酸反应制得硫酸羟氯喹。本发明的方法克服了现有技术的不足,其优点在于:该方法制得羟氯喹粗品收率 $\geq 85\%$ ,硫酸羟氯喹收率 $\geq 94\%$ ,总收率 $\geq 80\%$ ;制得的硫酸羟氯喹HPLC纯度 $\geq 99.6\%$ ,最大单个杂质 $< 0.1\%$ ,符合美国药典要求;反应步骤简短,整个工艺操作便捷,得到产品质量优、收率高,更适合工业化生产。

1. 一种硫酸羟氯喹的制备方法,该方法如下:

将 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链在醇钠催化剂的作用下、在乙酸酯类溶剂中缩合反应,然后碱化,用乙酸酯类溶剂提取并结晶得到羟氯喹,将羟氯喹与硫酸在至少含有水和醇类的混合溶剂体系中成盐得硫酸羟氯喹。



2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述醇钠催化剂选自:甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钠,叔戊醇钠等。

3. 根据权利要求 1 和 2 所述的方法,其中醇钠催化剂与 4,7-二氯喹啉的摩尔比为 0.2:1。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于乙酸酯类溶剂选自乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯等溶剂或混合溶剂,优选乙酸异丙酯。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,进一步包括以下步骤:

(1) 将反应液加热到回流温度后,通过蒸馏出乙酸酯类溶剂,逐渐升温 9~10 小时升温到 110℃;

(2) 然后 10~12 小时升温到 120℃~122℃;最后保温 120℃~122℃反应 4~5 小时。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,结晶的温度为 0℃~30℃。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于成盐溶剂为至少含有水和醇类的混合溶剂体系,其中混合溶剂体系包括仅水和醇类的二元混合溶剂体系、水和醇类中添加其他有机溶剂的三元混合溶剂体系,优选为仅含水和醇类的二元混合溶剂体系。

8. 根据权利要求 7 所述的至少含有水和醇类的混合溶剂体系,其中醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇等,优选乙醇。

9. 根据权利要求 7 所述的水和醇类中添加其他有机溶剂的三元混合溶剂体系,其中添加其他有机溶剂选自乙酸乙酯、丙酮等。

10. 根据权利要求 7 所述的混合溶剂体系,其中水的用量为 1%~10%,优选 5%。

11. 根据权利要求 7,8,9 和 10 所述的混合溶剂体系,最优选混合溶剂体系为 95% 乙醇。

## 一种硫酸羟氯喹的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药和化工技术领域,具体涉及治疗盘状红斑狼疮及系统性红斑狼疮的硫酸羟氯喹。

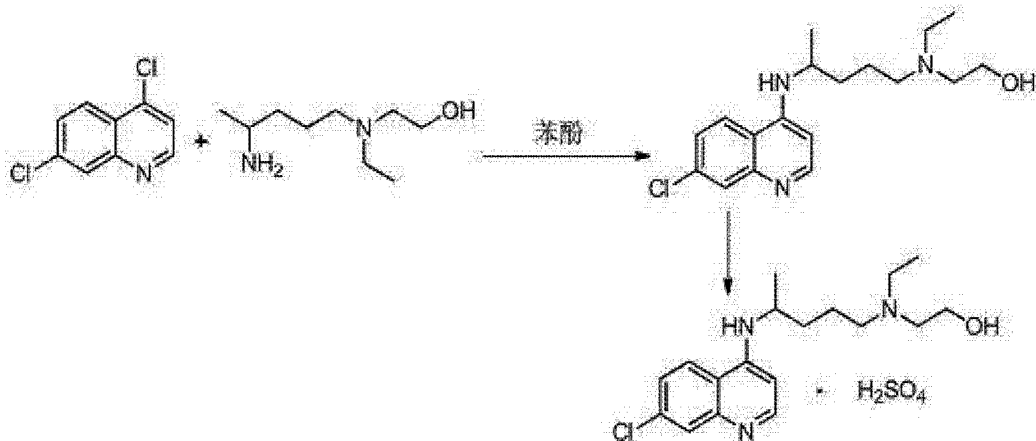
### 背景技术

[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,CAS 号为 747-36-4,化学结构式如下:



硫酸羟氯喹由 Winthrop 公司研制成功,于 1956 年在美国首次上市,后在法国、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的合成方法,该方法的反应过程如下:

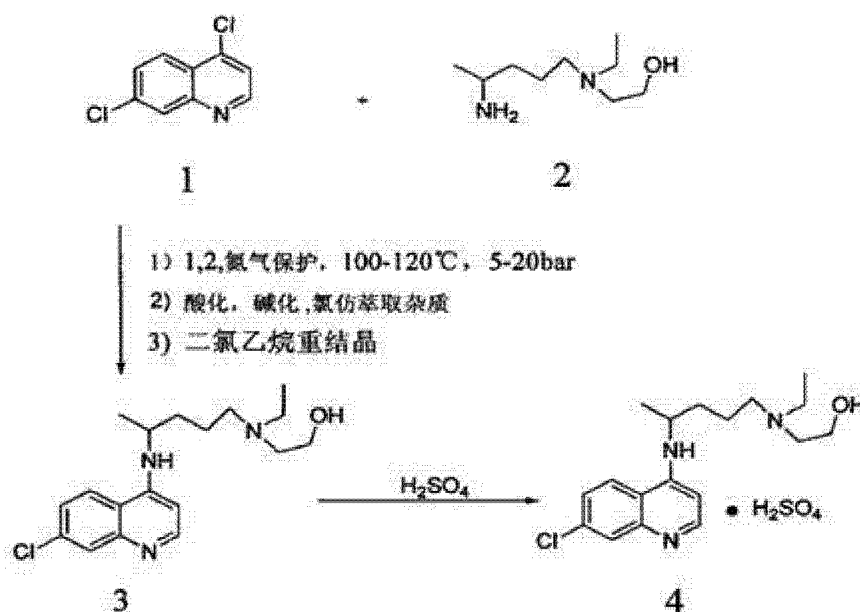


该专利报于 1951 年,使用了大量的苯酚作为反应催化剂,苯酚有毒且具腐蚀性,它的浓溶液对皮肤有强烈的腐蚀性,后处理废水对于三废处理造成很大压力,而含酚废水是工业废水中危害很大、处理相当困难的一种,是我国目前重点控制的废水之一,环境污染特别大。苯酚熔点 42℃,常温下为固体,必须加热成液体才能投料,此过程操作非常繁琐,不适宜于工业化,且收率也很低。

[0004] CA2561987 公开了一种制备硫酸羟氯喹的方法,该方法包括依次加入 4,7-二氯喹啉、羟氯喹侧链、异丙醇后搅拌加热,在 120℃~130℃ 搅拌 20~24 小时,然后加水和甲基异丁酮,调 pH=10~11,分液,加入醋酐在室温下搅拌过夜,再依次加入 LiOH-H<sub>2</sub>O、水以及甲醇,再

次室温下搅拌过夜,然后水洗一次,有机层加入甲醇和硫酸,于 35℃~45℃ 搅拌 3~4 小时,之后冷却至 20℃~25℃,过滤得到羟氯喹硫酸盐的粗产品,收率 80%;然后依次加入上面所得的粗产品、水及甲基异丁基酮,搅拌溶清,冷却至 0℃~5℃,加入氢氧化钠溶液调至 pH=10.5~11.0,室温下搅拌 0.5~1 小时,分液,有机层加入 5%氯化钠溶液洗涤后加入活性炭,室温下搅拌,过滤,蒸干滤液,得羟氯喹。然后在无水醇类溶剂中与浓硫酸成盐得到硫酸羟氯喹成品。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,最终将单杂质控制在 0.1% 以下,存在操作繁琐,成本高,时间长,不利于工业化生产。其中成盐过程是在无水醇类溶剂中直接加入浓硫酸,此过程会存在产生硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等毒性物质的风险。

[0005] W02010027150 也公开了一种硫酸羟氯喹合成方法,其反应路线如下:



该方法包括依次加入 4, 7-二氯喹啉、羟氯喹侧链, 通入氮气或氩气加压至 5~20bar 压力后于 100℃~120℃ 反应 4~6 小时。反应完全后, 先加入稀盐酸和氯仿酸化后将产品溶解在水相, 分液, 收集水相后加入氢氧化钠碱化, 使用氯仿萃取, 将氯仿层浓缩后使用二氯乙烷重结晶得到羟氯喹产品。然后羟氯喹在无水乙醇作为溶剂条件下加入浓硫酸得到硫酸羟氯喹。该法在高压下进行反应, 存在一定安全隐患, 而且先酸化后碱化损失很大, 其中还要用到氯仿和二氯乙烷等毒性大的溶剂, 在硫酸羟氯喹成品中很难除去。根据 ICH(人用药物注册技术要求国际协调会) 关于《残留溶剂的指导原则》的要求, 二氯乙烷为第一类溶剂, 应该严格禁止使用; 氯仿为第二类溶剂, 应该控制使用, 而且限度为 60ppm, 在成品中很难彻底除去这两类溶剂。

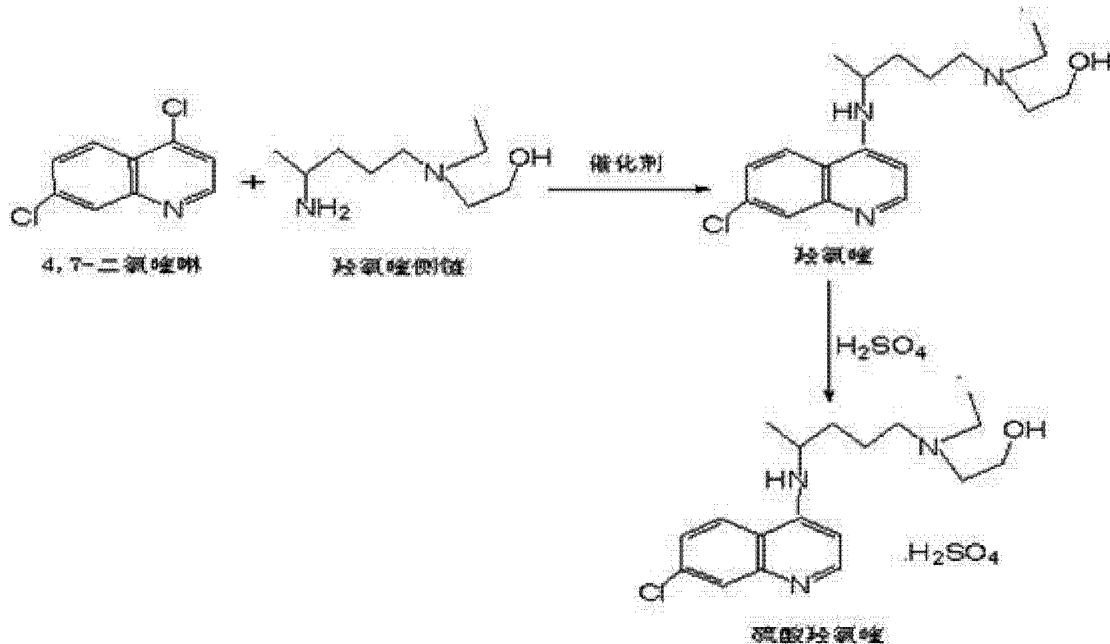
[0006] CN 103724261 A 公布了一种硫酸羟氯喹的工业化方法: 通过惰性气体保护下直接加入 4, 7-二氯喹啉、羟氯喹侧链后升温反应, 控制反应过程中逐渐升温到 120℃~130℃ 反应 13~24 小时, 然后酸化、过量液碱碱化后分层, 加入有机溶剂结晶得到羟氯喹。本方法直接将两个原料升温反应, 存在反应过猛, 产生大量的杂质, 经过后处理先酸化、后大量的液碱碱化, 然后加入有机溶剂, 这样有机层中夹杂大量的碱液和无机盐, 冷却后析晶出来的

羟氯喹粗品含有大量的无机盐和杂质,使得羟氯喹粗品 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。

[0007] 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,不宜实现工业化生产;并且大部分工艺用到氯仿、二氯乙烷等有毒溶剂来获得药用硫酸羟氯喹,这会导致产品含有氯仿、二氯乙烷等卤代烃基因毒性杂质,达不到 ICH 关于《残留溶剂的指导原则》的要求。在羟氯喹成硫酸盐时,大部分工艺都是在无水醇类条件下用到浓硫酸,这可能会存在产生硫酸二甲酯、硫酸二乙酯的风险。故要求寻找一种操作简单、高效、安全环保、收率和质量高、生产成本低的工业化制备方法是非常有必要的。本发明为此而完成。

## 发明内容

[0008] 本发明的目的在于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在醇钠催化剂的作用下,通过蒸馏出乙酸酯类有机溶剂逐渐升温的方式进行缩合反应,经过碱化、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至少含有水和醇类的混合溶剂体系中进行成盐反应,制得硫酸羟氯喹。反应路线如下:



1、其中 4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链摩尔比为 1:1.05。

[0009] 2、其中所述催化剂为醇钠类,如:甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钠,叔戊醇钠等,催化剂与 4,7-二氯喹啉摩尔比为 0.2:1。

[0010] 3、其中所述乙酸酯类有机溶剂为:乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯等,其中优选乙酸异丙酯。(用量为:4,7-二氯喹啉重量的 5~6 倍)

4、升温方式为:将反应液加热至回流温度后,通过蒸馏出溶剂,逐渐升温 9~10 小时升温到 110℃,然后 10~12 小时升温到 120℃~122℃,最后保温 120℃~122℃反应 4~5 小时。

[0011] 5、其中碱化方式为:反应液稍冷就直接加 5% 氢氧化钠溶液碱化。

[0012] 6、结晶方式为:将提取的乙酸酯类溶剂用水洗涤后,减压蒸馏掉总加入量的 20%~30%,然后自然冷却结晶,结晶温度为 0℃~30℃。

[0013] 7、其中羟氯喹与硫酸在稀醇溶液中成盐过程为:将羟氯喹用 4~5 倍的至少含有水

和醇类的混合溶剂溶解,于 0℃~10℃滴加浓硫酸至 pH=4.5~5.5,保温 20℃~30℃搅拌 2~3 小时,冷却至 0℃~10℃过滤得到硫酸羟氯喹。

[0014] 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。

[0015] 本发明所提到的“羟氯喹侧链”是指起始原料“5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺”;“醇钠类”是指烷基醇的氢被钠取代后形成的碱;“乙酸酯类”是指乙酸与一元醇形成的酯。“95%乙醇”是指无水乙醇与纯化水的体积比为 95:5,可以在市面上直接购得工业 95%乙醇。

[0016] 本发明的优点如下:

1) 在生产过程中采用单一有机溶剂反应、提取和结晶,避免了使用氯仿、二氯乙烷等有毒溶剂,一方面节省了生产成本,可以回收套用,另一方面减少了环境污染。

[0017] 2) 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。

[0018] 3) 反应后处理中,直接碱化,操作简便,降低了液碱的用量,减少了水洗的次数,降低了废水的产生量。

[0019] 4) 采用乙酸异丙酯或乙酸叔丁酯结晶,在常温下就析出颗粒状晶体,熔点为 89℃~91℃,晶习好,产品杂质含量低,过滤和干燥快,避免了采用混合溶剂结晶后溶剂不好回收套用,以及很多溶剂结晶出来没有晶形。

[0020] 5) 羟氯喹粗品与硫酸直接成盐,采用含水的醇类混合溶剂,避免了无水条件下产生有毒物质的风险。

[0021] 6) 本发明得到的羟氯喹粗品收率 $\geq 85\%$ (按 4,7-二氯喹啉计,下同),羟氯喹 HPLC 纯度 $\geq 99.0\%$ ;成盐收率 $\geq 94\%$ (按羟氯喹计,下同),硫酸羟氯喹成品纯度 HPLC $\geq 99.6\%$ ,最大单个杂质 $< 0.1\%$ ,熔点为 239℃~241℃。

[0022] 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。

## 具体实施方式

[0023] 实施例 1 硫酸羟氯喹的制备

### 1.1 羟氯喹的制备

在三颈圆底烧瓶中,加入 4,7-二氯喹啉(198.0g,1.0mol)、羟氯喹侧链(182.7g,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 10 小时升温至 120℃~122℃,最后保温 120℃~122℃反应 4 小时,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 pH =9~10。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℃,减压蒸馏出 200~300 g 乙酸异丙酯。然后加入 9.9g 活性炭,升温回流 1 小时,热过滤,滤液降温至 0℃,保温析晶 2 小时后过滤,60℃干燥 4 小时得到羟氯喹粗品 294.6g。熔点为 89.2℃~91.3℃,HPLC 纯度 99.3%,最大单个杂质 $< 0.1\%$ ,收率 87.7%。

[0024] 1.2 硫酸羟氯喹的制备

在三颈圆底烧瓶中,加入实施例 1.1 所得羟氯喹 100g,95% 乙醇 500g,待溶解完全后,降温至 0℃~10℃,缓慢滴加浓硫酸调 pH=4.5~5.5,控制温度在 10℃以内。然后保持在 20℃~30℃反应 3 小时,反应完后降温到 0℃~10℃析晶 2 小时后过滤,减压干燥得到硫酸羟氯喹成品 123.0g,熔点为 239.8℃~240.5℃,HPLC 纯度 99.6%,最大单个杂质<0.1%,收率 95.2%。

#### [0025] 实施例 2 硫酸羟氯喹的制备

##### 2.1 羟氯喹的制备

根据实施例 1.1 为基础,改变催化剂种类,不改变用量后的反应效果,其他条件不变,得到的结果如下表:

表 2-1

序列	催化剂种类	收率	HPLC 纯度	最大单个杂质
1	甲醇钠	85.1%	99.0%	< 0.1%
2	叔丁醇钠	85.4%	99.1%	< 0.1%
3	叔戊醇钠	86.0%	99.0%	< 0.1%

##### 2.2 硫酸羟氯喹的制备

根据实施例 1.2 为基础,使用实施例 2.1 所得到的羟氯喹进行成盐反应,其他条件不变,得到结果如下表:

表 2-2

序列 (对应表 2-1)	收率	HPLC 纯度	熔点	最大单个杂质
1	94.8%	99.6%	239.4℃~240.1℃	< 0.1%
2	95.9%	99.7%	239.9℃~240.8℃	< 0.1%
3	94.5%	99.6%	240.1℃~240.8℃	< 0.1%

#### 实施例 3 硫酸羟氯喹的制备

##### 3.1 羟氯喹的制备

在三颈圆底烧瓶中,加入 4,7-二氯喹啉(198.0g,1.0mol)、羟氯喹侧链(182.7g,1.05mol)和乙酸叔丁酯 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叔丁酯,经 9 小时逐渐升温至 110℃,此后 10 小时升温至 120℃~122℃,最后保温 120℃~122℃反应 4 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 pH =9~10。将蒸馏出来的乙酸叔丁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℃,减压蒸馏出 200~300g 乙酸叔丁酯。然后加入 9.9g 活性炭,升温回流 1 小时,热过滤。滤液自然降温至 30℃,保温析晶 2 小时后过滤,65℃干燥 4 小时得到羟氯喹粗品 285.3g。熔点为 89.4℃~91.0℃,HPLC 纯度 99.1%,最大单个杂质<0.1%,收率 85.1%。

#### [0026] 3.2 硫酸羟氯喹的制备

在三颈圆底烧瓶中,加入实施例 3.1 所得羟氯喹 100g,95% 乙醇 400g,待溶解完全后,降温至 0℃~10℃,缓慢滴加浓硫酸调 pH=4.5~5.5,控制温度在 10℃以内。然后保持在 20℃~30℃反应 3 小时,反应完后降温至 0℃~10℃析晶 2 小时后过滤,减压干燥得到硫酸羟氯喹成品 122.7g。熔点 239.4℃~240.6℃,HPLC 纯度 99.6%,最大单个杂质<0.1%,收

率 95.0%。

#### [0027] 实施例 4 硫酸羟氯喹的制备

##### 4.1 羟氯喹的制备

根据实施例 3.1 为基础,改变催化剂种类,不改变用量后的反应效果,其他条件不变,得到的结果如下表:

表 4-1

序列	催化剂种类	收率	HPLC 纯度	最大单个杂质
1	甲醇钠	86.2%	99.0%	< 0.1%
2	叔丁醇钠	85.2%	99.2%	< 0.1%
3	叔戊醇钠	85.8%	99.1%	< 0.1%

##### 4.2 硫酸羟氯喹的制备

根据实施例 3.2 为基础,使用实施例 4.1 所得到的羟氯喹进行成盐反应,其他条件不变,得到结果如下表:

表 4-2

序列 (对应表 4-1)	收率	HPLC 纯度	熔点	最大单个杂质
1	94.3%	99.7%	239.7°C~240.4°C	< 0.1%
2	95.2%	99.6%	240.2°C~240.9°C	< 0.1%
3	95.5%	99.6%	239.4°C~240.2°C	< 0.1%

#### 实施例 5 硫酸羟氯喹的制备

##### 5.1 羟氯喹的制备

在三颈圆底烧瓶中,加入 4,7-二氯喹啉(99.0g,0.5mol)、羟氯喹侧链(91.5g,0.525mol)和乙酸异丙酯 545g,缓慢加入叔戊醇钠(11.0g,0.1mol),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°C,此后 10 小时升温至 120°C~122°C,最后保温 120°C~122°C 反应 4 小时,待反应完全后,将反应液冷却至 90°C~100°C,加入 5%氢氧化钠溶液,碱化至 pH=9~10。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 250g 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°C,减压蒸馏出 100~150g 乙酸异丙酯。然后加入 5.0g 活性炭,升温回流 1 小时,热过滤,滤液自然降温至 15°C,保温析晶 2 小时后过滤,65°C 干燥 4 小时得到羟氯喹粗品 149.0g。熔点为 89.4°C~91.5°C, HPLC 纯度 99.5%,最大单个杂质< 0.1%,收率 88.9%。

##### [0028] 5.2 硫酸羟氯喹的制备

在三颈圆底烧瓶中,加入实施例 5.1 所得羟氯喹 10.0g,95%乙醇 40.0g,待溶解完全后,降温至 0°C~10°C,缓慢滴加浓硫酸调 pH=4.5~5.5,控制温度在 10°C 以内。然后保持在 20°C~30°C 反应 3 小时,反应完后降温至 0°C~10°C 析晶 2 小时后过滤,减压干燥得到硫酸羟氯喹成品 12.4g,熔点为 239.5°C~240.5°C, HPLC 纯度 99.8%,最大单个杂质< 0.1%,收率 96.1%。

##### [0029] 实施例 6 硫酸羟氯喹的制备

根据实施例 5.2 为基础,使用实施例 5.1 所得到的羟氯喹进行成盐反应,改变溶剂,其他条件不变,得到结果如下表:



表 6-1

序列	溶剂种类	收率	HPLC 纯度	熔点	最大单个杂质
1	95% 甲醇	94.5%	99.6%	239.0°C ~ 240.2°C	< 0.1%
2	91% 乙醇	94.1%	99.7%	239.4°C ~ 240.1°C	< 0.1%
3	99% 乙醇	96.7%	99.7%	239.5°C ~ 240.3°C	< 0.1%
4	95% 异丙醇	94.4%	99.6%	239.0°C ~ 239.8°C	< 0.1%
5	90% 乙醇、5% 乙酸乙酯和 5% 水的混合溶剂	95.4%	99.6%	240.0°C ~ 240.8°C	< 0.1%

前面已经详述了本发明,包括其优选的实施方案。但是应当明白,考虑到本发明公开的内容,本领域技术人员可在所述权利要求书的精神范围内对本发明进行改变和 / 或改进,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。