



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109456266 A

(43)申请公布日 2019.03.12

(21)申请号 201811341153.7

(22)申请日 2018.11.12

(71)申请人 南京天际联盟医药科技有限公司  
地址 210000 江苏省南京市玄武大道699-18号32幢

(72)发明人 强浩 徐强 殷勇

(51)Int.Cl.  
C07D 215/46(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

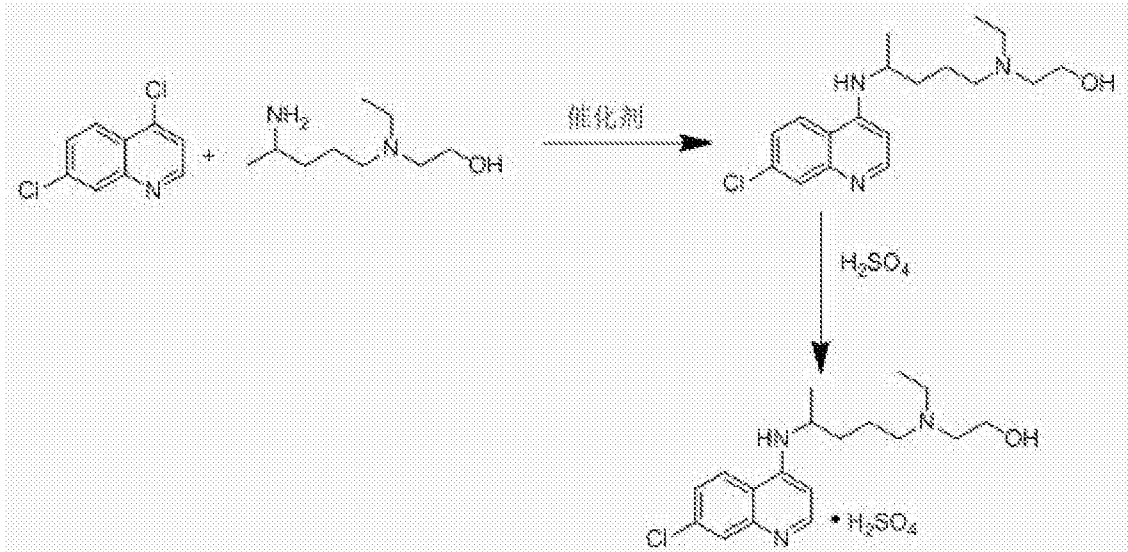
硫酸羟氯喹的制备新方法

(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:以母核4,7-二氯喹啉为起始原料,与羟氯喹侧链5-(N-乙基-N-2-羟乙基胺)-2-戊胺在催化剂存在下,缩合反应得到羟氯喹游离碱,后与硫酸成盐得到硫酸羟氯喹。本发明克服了现有技术的缺点,有点在于:减少了侧链的用量,总收率 $\geq 90\%$ ,硫酸羟氯喹收率 $\geq 96\%$ ,总收率 $\geq 86\%$ ,硫酸羟氯喹纯度大于99.7%,单杂小于0.1%,符合药典要求,反应时间短,操作简便,污染小,成本低,适合工业化生产。

1. 本发明涉及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5-(N-乙基-N-2-羟乙基胺)-2-戊胺在自制氟盐催化下,在取代苯及强极性溶剂中加热缩合,碱化萃取结晶后得到羟氯喹游离碱,羟氯喹游离碱与硫酸在醇类溶剂中成盐得到硫酸羟氯喹。



2. 根据权利要求1所述的方法,催化剂的制备方法为:将氟盐溶于水中,加入氧化铝粉末,40-59赫兹下搅拌超声10-60分钟,将水分蒸干,120-150度温度下真空干燥2-8小时,研磨成粉末,得到自制催化剂,其中氟盐:水:氧化铝的质量比为1-5:10:3-15。

3. 根据权利要求2所述的方法,氟盐可以为有机氟盐 and 无机氟盐,可以选自:氟化钠,氟化钾,氟化铯,氟化铵,四丁基氟化铵。

4. 根据权利要求1所述的方法,反应溶剂可以为取代苯类及强极性溶剂,可以选自:甲苯,氯苯,二甲苯,苯甲醚,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺。

5. 根据权利要求1所述的方法,缩合温度可以为100-150度,反应时间可以为4-12小时,4,7-二氯喹啉与侧链的质量比为1:1-1.2。

6. 根据权利要求1所述的方法,羟氯喹游离碱的结晶溶剂可以选自乙酸乙酯,乙酸丙酯,乙酸异丙酯,乙酸正丁酯,结晶温度为-10度-0度。

7. 根据权利要求1所述的方法,羟氯喹游离碱与硫酸成盐的溶剂为水和醇的二元溶剂,其中醇可以选自:甲醇,乙醇,丙醇,醇浓度可以为60%~75%,成盐温度为0~20度,反应时间为8-12h。

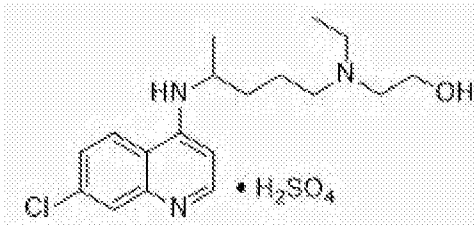
## 硫酸羟氯喹的制备新方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药和化工技术领域,具体设计治疗盘状红斑狼疮及系统性红斑狼疮的用药——硫酸羟氯喹。

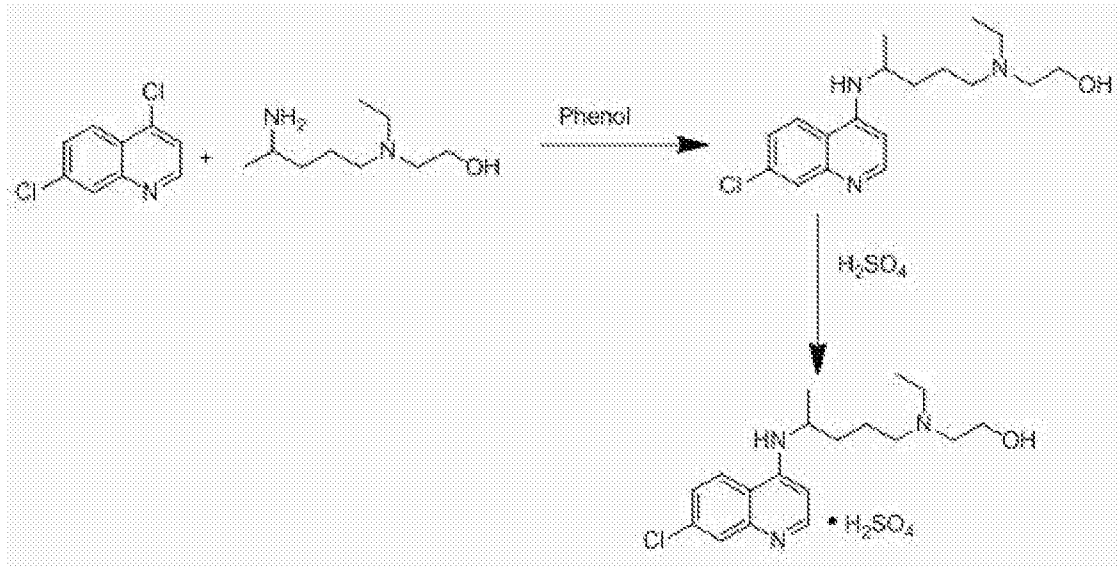
### 背景技术

[0002] 硫酸羟氯喹 (Hydroxychloroquine Sulfate, HCQ) 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:



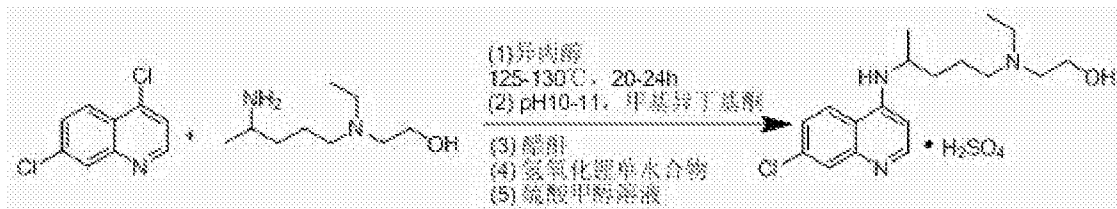
硫酸羟氯喹由Winthrop公司研制成功,于1956年在美国首次上市,后在法国、丹麦、日本、德国、芬兰等多个国家和地区上市。美国FDA于1998年5月29日批准硫酸羟氯喹片用于治疗红斑狼疮、类风湿性关节炎。

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:



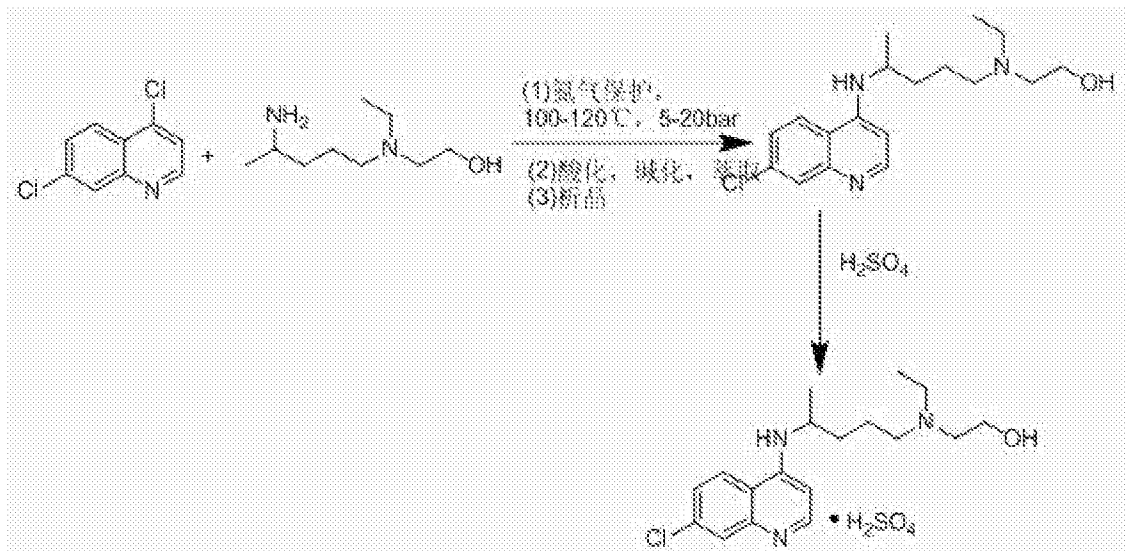
该专利于1951年公开,工艺较落后,使用了苯酚作溶剂,苯酚污染较大,含酚废水是工业废水中污染较大的一种,且苯酚常温下为固体,必须加热成液体才能生产,操作繁琐,回收困难,增加了后处理难度,产率较低,低于20%,且产品处理困难,不适宜工业化生产。

CA2561987公开了一种制备硫酸羟氯喹的方法,该方法的反应过程如下:



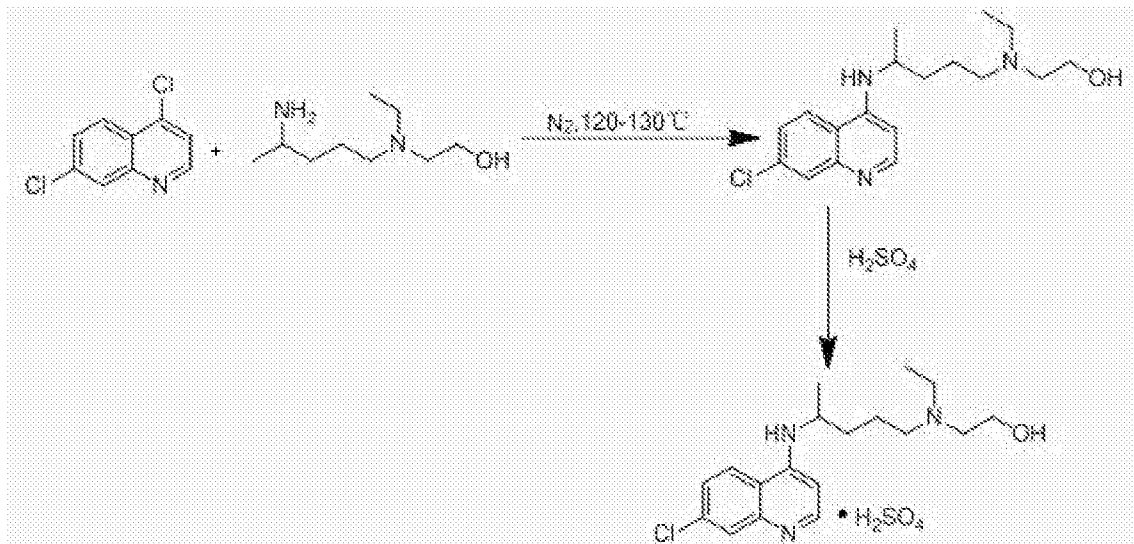
该方法包括依次加入异丙醇,羟氯喹侧链,4,7-二氯喹啉,搅拌,缓慢升温,缓慢蒸出异丙醇,在120-130°C搅拌20-24h,然后冷却至70-80度,加入水和甲基异丁酮,调pH至10以上,分液,加入酞酐室温搅拌过夜,再依次加入一水合氢氧化锂、水和甲醇,再次室温搅拌过夜,有机相再次用水洗一次,向有机相中加入甲醇和硫酸,成盐抽滤后,得到硫酸羟氯喹粗品,将粗品加入水及甲基异丁酮中,搅拌溶清,加入氢氧化钠调pH至10-11,分液,有机相用盐水洗涤后加入活性炭脱色,过滤,蒸干滤液得到羟氯喹游离碱,在无水醇中与浓硫酸成盐,得到硫酸羟氯喹成品。该方法纯化过程繁琐,路线长,废水及废固量较大,需要两步成盐,耗时长,不适合工艺生产。

W02010027150公开了一种硫酸羟氯喹的合成方法,其反应路线如下:



该方法包括在高压釜中加入4,7-二氯喹啉,羟氯喹侧链,通入氮气或氩气加压至5-20bar,于100-120°C反应4-6小时。结束反应后,加入盐酸调酸性,氯仿萃取除杂质,水相调碱后氯仿萃取,蒸出氯仿,使用二氯乙烷结晶,在无水乙醇条件下加入浓硫酸得到硫酸羟氯喹。反应涉及高压,存在一定安全隐患,先酸化后碱化损失较大,且氯仿为二类溶剂,二氯乙烷为一类溶剂,应该控制使用。

CN103724261A公布了一种硫酸羟氯喹的工业化方法:



该方法包括,在氮气保护下,4,7-二氯喹啉直接与羟氯喹侧链在高温下缩合反应13-24小时,然后酸化除杂,碱化萃取,结晶后得到羟氯喹游离碱,然后在醇溶液中与浓硫酸成盐得到硫酸羟氯喹。该方法直接采用无溶剂方法混合加热,反应过程中易产生侧链脱水聚合的杂质,且4,7-二氯喹啉在高温下容易升华,长时间加热造成4,7-二氯喹啉从反应体系中升华出来,影响产率,反应结束后需要先调酸,再碱化,操作繁琐,废水及废固量较大,且操作繁琐,不适合工业化方法生产。

CN102050781公布了一种硫酸羟氯喹的工艺制备方法,与CA2561987类似,需要缓慢蒸出反应溶剂,并且需要控制蒸出温度及时间,反应需要大量溶剂,且在工业生产中精确控制升温过程和溶剂的蒸出过程较为困难。

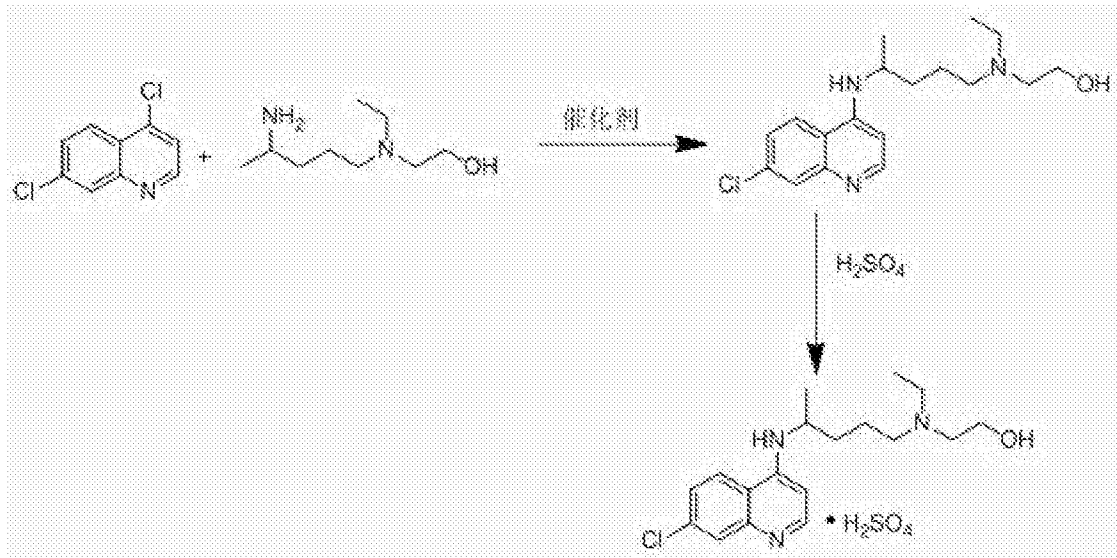
CN104230803公布了一种硫酸羟氯喹的工业制备方法,在醇钠的催化下,通过蒸出溶剂,从而进行4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链的缩合反应。在高温条件下,醇钠会与4,7-二氯喹啉发生亲核取代,生成醚类产物,且不易去除,影响了羟氯喹游离碱的纯化,且侧链上的醇羟基在醇钠的存在下会形成羟基负离子,与4,7-二氯喹啉生成副产物,造成纯化困难,且反应要控制升温过程及溶剂蒸出速度,操作难度较高。

在以上公开的硫酸羟氯喹的制备方法中,均存在缺点,故需要寻找一种操作简单、高效、收率及质量高,环保的工业制备方法。

说明书附图:图1为硫酸羟氯喹的高效液相色谱图。

## 发明内容

[0003] 本发明涉及一种硫酸羟氯喹的新型制备方法,将4,7-二氯喹啉与羟氯喹侧链在惰性气体保护下,溶于取代苯类或其他强极性溶剂,在加热条件下加热缩合,结晶后得到羟氯喹游离碱,然后与硫酸成盐,得到硫酸羟氯喹,反应路线如下:



1. 其中保护气体可以是氮气,氩气,氦气,优选氮气。
2. 其中4,7-二氯喹啉与侧链的质量比为1:1-1.2。
3. 催化剂为自制的氧化铝负载的氟盐:其中氟盐可以为有机氟盐或无机氟盐,选自氟化钠,氟化钾,氟化铯等,优先氟化钾。
4. 反应溶剂可以为:甲苯,氯苯,二甲苯等取代苯类,也可为二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺等非质子强极性溶剂。溶剂用量为4,7-二氯喹啉的3倍量-5倍量。反应温度为100-150度,反应时间为4-12小时。
5. 羟氯喹游离碱可以使用乙酸酯类进行结晶纯化,可以选自乙酸乙酯,乙酸异丙酯,乙酸正丁酯,优先乙酸乙酯。
6. 羟氯喹游离碱在含水醇溶液中与硫酸成盐,得到硫酸羟氯喹,其中醇可以选自:甲醇,乙醇,丙醇,醇浓度可以为60%~75%,成盐温度可以为0~20度,反应时间可以为8~12h。

本发明的优点如下:

1. 反应中减少了有机溶剂的使用量及种类,降低成本,提高环境友好性。
2. 避免了有毒催化剂的使用,常压反应,且缩短了反应时间
3. 产率高,后处理简单,操作步骤简单,适合工业化生产
4. 成盐过程采用控制析晶方式,避免了杂质包含。
5. 本发明得到的羟氯喹收率 $\geq 90\%$ ,液相纯度 $\geq 99.7\%$ ,硫酸羟氯喹收率 $\geq 96\%$ ,总收率 $\geq 86\%$ ,硫酸羟氯喹纯度大于99.7%,单杂小于0.1%,熔点为239 $^{\circ}C$ ~240 $^{\circ}C$ 。产率及纯度均较高,从另一方面降低了生产成本及污染治理费用。

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制备方法,但不限制本发明的范围。

#### 实施例1:氧化铝负载的氟化钾的制备

将10g无水氟化钾,30g 200目的氧化铝粉末溶于100ml水中,50赫兹超声搅拌45min,55 $^{\circ}C$ 减压蒸干水分,得到固体粉末,120 $^{\circ}C$ 真空干燥8小时,取出后,研磨成粉末后,得到40g催化剂。

#### 实施例2:氧化铝负载的四丁基氟化铵的制备

将40g四丁基氟化铵,40g 200目的氧化铝粉末溶于100ml水中,50赫兹超声搅拌45min,

55℃减压蒸干水分,得到固体粉末,130℃真空干燥8小时,去除后,研磨成粉末,得到80g催化剂。

#### 实施例3:氧化铝负载的氟化铯的制备

将10g氟化铯,20g 200目的氧化铝粉末,溶于100ml水中,50赫兹超声搅拌1小时,55度减压蒸干水分,得到固体粉末,100度真空干燥4小时,取出后,研磨成粉末,得到30g催化剂。

#### 实施例4:羟氯喹游离碱的制备

将4,7-二氯喹啉1kg,羟氯喹侧链1kg,氧化铝负载的氟化钾1.8kg,溶于5kg甲苯,加热至110-120℃,反应12h,TLC检测反应完全,冷却,蒸干甲苯,加入5kg乙酸乙酯,加热回流,趁热抽滤,滤液搅拌冷却3小时,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗两次,干燥,得到羟氯喹游离碱1.6kg,产率94%,纯度99.7%,熔点89-90℃。

#### 实施例5:羟氯喹游离碱的制备

将4,7-二氯喹啉1kg,溶于3kg二甲基亚砜中,加入3.5kg氧化铝负载的氟化铯,加热至125度,搅拌4小时,冷却至50-60℃,加羟氯喹侧链1.2kg,升至125℃,加热8小时,冷却至室温,抽滤,滤液中加入15kg水,3kg二氯甲烷萃取三次,蒸干,加入3kg乙酸异丙酯搅拌结晶,得到羟氯喹游离碱1.55kg,产率91.39%,纯度99.5%,熔点87-89℃。

#### 实施例6:羟氯喹游离碱的制备

将4,7-二氯喹啉1kg,1kg羟氯喹侧链,溶于5kg氯苯中,加入3.96kg氧化铝负载的四丁基氟化铵,加热回流12小时,TLC检测反应完全,冷却,蒸干氯苯,加入5kg乙酸乙酯,加热回流,热抽滤,滤液搅拌冷却至30度,继续搅拌3小时,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗两次,干燥的,得到羟氯喹游离碱1.59kg,产率93.75%,纯度99.6%,熔点87-90℃。

#### 实施例7:硫酸羟氯喹的制备

将1kg羟氯喹游离碱溶于5L70%乙醇中,冷却至0-5℃,滴加0.32kg的浓硫酸,滴加完成后,继续搅拌1小时,室温搅拌12小时,晶体缓慢析出,抽滤,滤饼用70%的冰乙醇洗一次,干燥,得到白色晶体1.24kg。

#### 实施例8:硫酸羟氯喹的制备

将1kg羟氯喹游离碱溶于5L 75%甲醇中,冷却至0-5度,滴加0.32kg的浓硫酸,滴加完成后,继续搅拌1小时,室温搅拌10小时,晶体缓慢析出,抽滤,滤饼得用75%的冰甲醇洗一次,干燥,得到白色晶体1.25kg。

#### 实施例9:硫酸羟氯喹的制备

将1kg羟氯喹溶于5L60%异丙醇中,冷却至0-5度,滴加0.32kg的浓硫酸,滴加完成后,继续搅拌1小时,室温搅拌12小时,晶体缓慢析出,抽滤,滤饼用60%的冰异丙醇洗一次,干燥,得到白色晶体1.23kg。

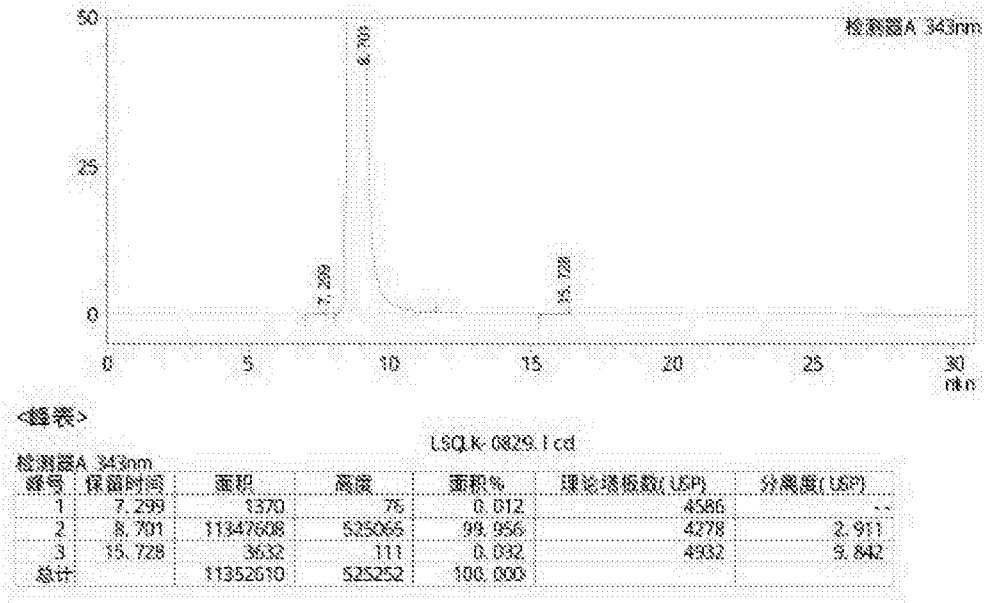


图1