



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109928925 A

(43)申请公布日 2019.06.25

(21)申请号 201811561254.5

(22)申请日 2018.12.19

(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

申请人 清华大学

(72)发明人 汤志刚 魏常喜 蔡中文 郭栋

费维扬 杨继斌

(51)Int.Cl.

C07D 215/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书2页 附图1页

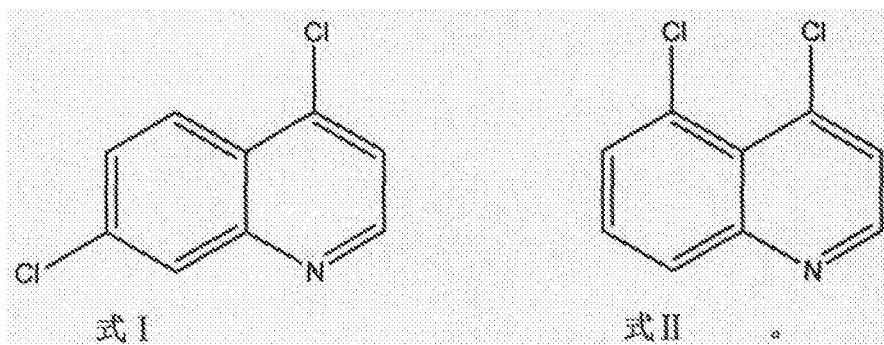
(54)发明名称

一种4,7-二氯喹啉的升华纯化方法

(57)摘要

本发明公开一种4,7-二氯喹啉的纯化方法,其特征在于:采用升华的方法对4,7-二氯喹啉进行提纯,制得高纯度的4,7-二氯喹啉。本发明克服了目前采用溶剂结晶提纯4,7-二氯喹啉方法的缺点,不引入有机溶剂,不会导致污染,提纯后的4,7-二氯喹啉纯度高,外观好,该纯化方法操作简便,适合工业化生产。

1. 一种4,7-二氯喹啉(式I)的纯化方法,该方法主要用于除去4,7-二氯喹啉中含有的部分4,5-二氯喹啉(式II),其特征在于采用升华的方法进行纯化,



2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于采用升华塔进行多级升华的方式进行升华纯化。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于升华塔级数为1-7级。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于升华塔级数优选3-5级。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于升华过程在真空下进行,真空度0.08MPa以上。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于升华提纯后的4,7-二氯喹啉中4,5-二氯喹啉(式II所示)含量降至1.0% (HPLC面积归一化法)以下。

一种4,7-二氯喹啉的升华纯化方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药和化工技术领域,具体涉及4,7-二氯喹啉的纯化方法。

背景技术

[0002] 4,7-二氯喹啉是抗疟疾药磷酸氯喹的重要中间体,通常由7-氯-4-羟基喹啉经过氯化、分离得到。在环合过程中,由于位置异构导致4,5-二氯喹啉的存在,如前面式II所示,往往需要进行4,7-二氯喹啉和4,5-二氯喹啉的分离。一般采用的方法是采用有机溶剂进行精制,如甲醇、乙醇、甲苯、二氯甲烷等,精制收率低、精制效果差、精制后的产品外观差、污染环境,而且在精制过程中会产生其他杂质,CN 103626699公开了一种4,7-二氯喹啉的纯化方法,该方法以无水乙醇或甲醇为溶剂,采用结晶的方法进行纯化,无水乙醇的成本较高,工业化生产过程中难以大规模使用,4,7-二氯喹啉中的4位氯原子具有较高反应活性,容易与亲核试剂发生反应,使用甲醇做精制溶剂,很容易生成4位氯原子被甲氧基取代的杂质,使精制后的产品中引入新的杂质,因此,寻找一种清洁、高效的精制方法是很有必要的。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种4,7-二氯喹啉的纯化方法,该方法基于4,7-二氯喹啉的升华性质得以实现,分离提纯在真空下进行,分级升华,最终得到4,5-二氯喹啉含量低于1.0%的高纯度的4,7-二氯喹啉。为解决上述技术问题,本发明的技术方案是:

[0004] 一种基于升华的4,7-二氯喹啉的提纯方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0005] a、将4,7-二氯喹啉粗品置于升华塔中,开启真空,控制真空度0.08MPa以上;

[0006] b、加热升华塔使物料保持在熔融状态,并维持一定温度,使升华持续进行;

[0007] c、升华塔的每一级单独加热和冷却,待每一级升华产物堆积至满,开启该级加热系统,收集得到的升华产品。

[0008] 作为上述技术方案的优选,升华塔采用3-5级升华,升华塔的级数可根据4,7-二氯喹啉的纯度要求进行适当调整。

附图说明

[0009] 图1解释了用于提纯4,7-二氯喹啉的升华塔的结构示意图,升华塔采用多级结构,每一级采用独立加热-冷却系统;升华塔内部螺旋管及塔板均采用独立加热-冷却系统;升华塔级数可以根据需要进行调整。

具体实施方式

[0010] 为了使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面对本发明的优选实施例进行详细的描述。应当理解,优选实施例仅为了说明本发明,而不是为了限制本发明的保护范围。如无特殊说明,本发明中涉及的含量均为HPLC含量(面积归一化法)。

[0011] 实施例1

[0012] 升华塔中加入HPLC纯度88.2% (4,5-二氯喹啉含量8.7%)的4,7-二氯喹啉粗品50g,开启真空,压力表示数-0.08MPa,加热升华塔,使物料保持在熔融状态,充分升华后,升华塔每一级单独升温至升华组分熔化,收集取样检测,第一、二、三级组分HPLC含量分别为95.2%、97.5%、98.8%。

[0013] 实施例2

[0014] 升华塔中加入HPLC纯度88.2% (4,5-二氯喹啉含量8.7%)的4,7-二氯喹啉粗品50g,开启真空,控制压力表示数-0.095MPa,加热升华塔,使物料保持在熔融状态,充分升华后,升华塔每一级单独升温至升华组分熔化,收集取样检测,第一、二、三级组分含量分别为96.4%、97.0%、99.1%。

[0015] 实施例3

[0016] 升华塔中加入HPLC纯度88.2% (4,5-二氯喹啉含量8.7%)的4,7-二氯喹啉粗品50g,开启真空,压力表示数-0.090MPa,加热升华塔,使物料保持在熔融状态,充分升华后,升华塔每一级单独升温至升华组分熔化,收集取样检测,第一、二、三、四、五级组分含量分别为95.7%、97.3%、98.5%、99.2%、99.5%。

[0017] 实施例4

[0018] 升华塔中加入HPLC纯度88.2% (4,5-二氯喹啉含量8.7%)的4,7-二氯喹啉粗品50g,开启真空,压力表示数-0.095MPa,加热升华塔,使物料保持在熔融状态,充分升华后,升华塔每一级单独升温至升华组分熔化,取样检测,第一、二、三、四、五、六、七级组分含量分别为94.4%、97.9%、99.2%、99.0%、99.4%、99.4%、99.6%。

[0019] 由以上实施例可见,本发明基于升华的4,7-二氯喹啉的提纯方法制备的4,7-二氯喹啉纯度较高,纯度可达99%以上,4,5-二氯喹啉含量可以控制在1.0%以内,增加升华级数,4,7-二氯喹啉纯度可以进一步提高,4,5-二氯喹啉的含量可以降至0.5%以下,综合考虑成本及纯度要求,采用3-5级升华塔即可。

[0020] 以上优选实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管通过上述优选实施例已经对本发明进行了详细的描述,但本领域技术人员应当理解,任何在形式上和细节上对其作出各种各样的改变,都属于本发明权利要求书所限定的范围。

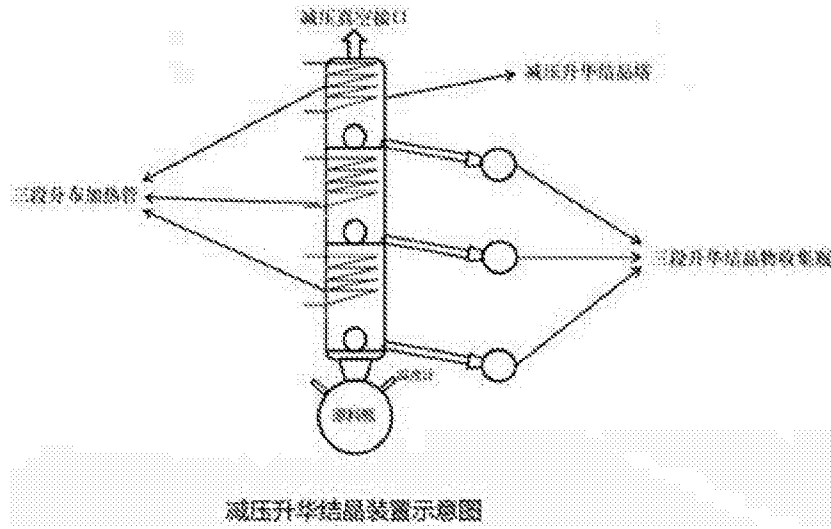


图1