



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103626699 A

(43) 申请公布日 2014.03.12

(21) 申请号 201310680605.5

(22) 申请日 2013.12.13

(71) 申请人 武汉武药制药有限公司

地址 430035 湖北省武汉市硚口区古田路 5
号

(72) 发明人 皮金红 丁友友 尹冬 魏金维
潘文清 谢国范

(74) 专利代理机构 北京鼎佳达知识产权代理事
务所(普通合伙) 11348

代理人 侯蔚寰

(51) Int. Cl.

C07D 215/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种 4,7-二氯喹啉的工业制备方法

(57) 摘要

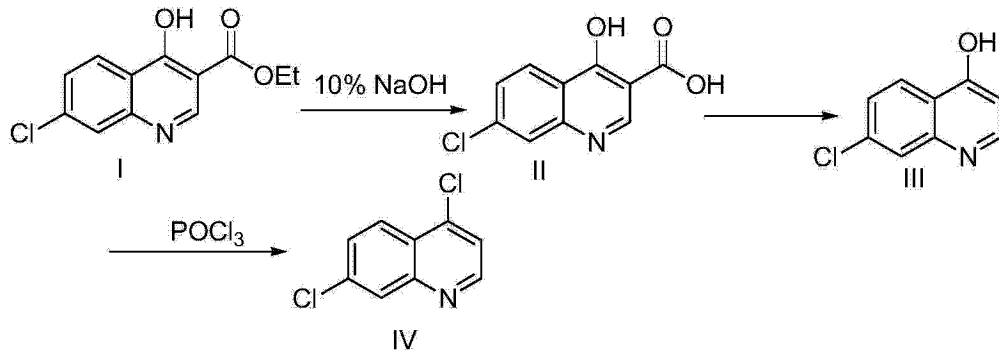
本发明涉及一种医药中间体 4,7-二氯喹啉的制备方法,4,7-二氯喹啉是用于治疗盘状红斑狼疮及系统性红斑狼疮的药物硫酸羟基氯喹的重要中间体,该方法包括将 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸乙酯用 10% 氢氧化钠溶液水解调酸后制得 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸,然后在脱羧生成 4-羟基-7-氯喹啉,最后经三氯氧磷氯化制得 4,7-二氯喹啉粗品,经过一步精制可得产品;本发明制得产品纯度 $\geq 99\%$,总收率 $\geq 70\%$ 以上,原料易得,且工艺简单,每步收率高、纯度高,适合工业化生产。

1. 一种 4,7-二氯喹啉的制备方法,该方法包括如下步骤:

(1)将 4-羟基-7-氯-喹啉-羧酸乙酯(I)用 10% 氢氧化钠溶液加热溶解脱色后抽滤再用 10% 盐酸溶液调节 PH 至 3~4 析出中间体 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸(II);

(2)将中间体 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸(II)在溶剂中加热,冷却抽滤得中间体 4-羟基-7-氯喹啉(III);

(3)将中间体 4-羟基-7-氯喹啉(III)在甲苯中加入三氯氧磷经加热氯化,经后处理可得 4,7-二氯喹啉粗品,粗品用溶剂重结晶,得 4,7-二氯喹啉(IV)成品。



2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:4-羟基-7-氯-喹啉-羧酸乙酯与氢氧化钠的摩尔比为 1:1.5~1:2,加热温度为 70~100℃。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤(2)中溶剂为液体石蜡或者轻质柴油,温度为 230~250℃,加热 30~60 分钟。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤(3)中氯化温度为 90~115℃,4-羟基-7-氯喹啉与三氯氧磷摩尔比为 1:1.5~1:3,重结晶溶剂为乙醇或者甲醇。

一种 4, 7- 二氯喹啉的工业制备方法

技术领域

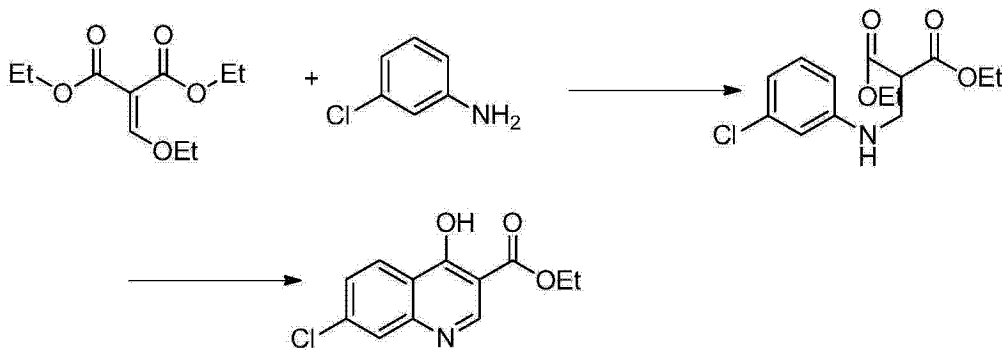
[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及一种医药中间体 4, 7-二氯喹啉的制备方法。

背景技术

[0002] 4, 7- 二氯喹啉为白色针状结晶性固体,化学式为 $C_9H_5Cl_2N$, 分子量为 198. 05, 熔点为 $84 \sim 86^\circ C$, 是一种重要的医药中间体, 是用于合成治疗盘状红斑狼疮及系统性红斑狼疮的药物硫酸羟基氯喹林的原料。

[0003] 申请号为 200510063145. 7, 公开号为 CN1847226A 的一篇专利文献公开了一种 4- 羟基 -7- 氯 - 喹啉 -3- 羧酸乙酯的合成方法, 该方法以乙氧基甲叉丙二酸二乙酯和间氯苯胺为起始原料, 在甲苯中加热 $100^\circ C$ 条件下制的 3- 氯苯胺基甲叉丙二酸二乙酯, 再将 3- 氯苯胺基甲叉丙二酸二乙酯溶于二苯醚加热至 $250^\circ C$ 后环合得到 4- 羟基 -7- 氯 - 喹啉 -3- 羧酸乙酯, 如下图所示:

[0004]



[0005] 本专利则以 4- 羟基 -7- 氯 - 喹啉 -3- 羧酸乙酯为原料, 经过三步反应得到 4, 7- 二氯喹啉, 国内未见报道。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种工艺简单, 成本低廉, 收率高适宜工业化生产的 4, 7- 二氯喹啉的制备方法。本专利以 4- 羟基 -7- 氯 - 喹啉 -3- 羧酸乙酯为原料, 经过三步反应得到 4, 7- 二氯喹啉, 国内未见报道。

[0007] 为实现本发明的目的, 提供了如下本发明的具体技术方案:

[0008] 一种 4, 7- 二氯喹啉的制备方法, 该方法包括如下步骤:

[0009] (1) 将 4- 羟基 -7- 氯 - 喹啉 -3- 羧酸乙酯用 10% 氢氧化钠溶液加热溶解脱色, 摩尔比为 $1:1.5 \sim 1:2$, 脱色完成后抽滤, 滤液再用 10% 盐酸溶液调节 PH 至 $3 \sim 4$, 冷却后抽滤得中间体 4- 羟基 -7- 氯 - 喹啉 -3- 羧酸, 收率 90% 以上;

[0010] (2) 将中间体 4- 羟基 -7- 氯 - 喹啉 -3- 羧酸加入石蜡油或者轻质柴油中, 经高温加热至 $230 \sim 250^\circ C$ 左右加热 $30 \sim 60$ 分钟再冷却, 抽 滤, 得中间体 4- 羟基 -7- 氯喹啉, 收率 $90\% \sim 100\%$;

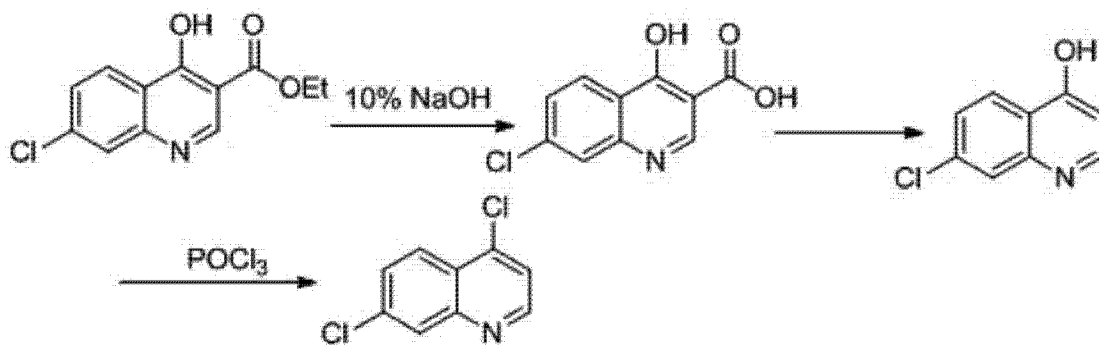
[0011] (3) 将 4- 羟基 -7- 氯喹啉加入甲苯中, 再加入三氯氧磷加热至 $90 \sim 115^\circ C$ 回

流,原料与三氯氧磷摩尔比为 1:2 ~ 1:3,反应完后再倒入冰水中,静置分层,去掉上面油状物和甲苯层,向水层中加入甲苯,然后用 10% 液碱中和水层,使 PH=7 ~ 8,达终点后搅拌 30min,将甲苯层浓缩至干,得湿粗品,湿粗品加入乙醇或甲醇溶解脱色,抽滤降温析晶经得 4,7-二氯喹啉成品,纯度 $\geq 99\%$,收率 80% 以上。

[0012] 本发明的 4,7-二氯喹啉的制备方法,制备步骤少,工艺简单,产品纯度高,每步收率高,对环境污染较小,适于工业化生产。

[0013] 本发明合成路线如下式所示:

[0014]



具体实施方式

[0015] 以下结合具体实例对本发明的技术方案做进一步说明,有助于理解本发明,但并不限制本发明的内容。在本发明中所使用的术语,除非另有说明,一般具有本领域普通技术人员通常理解的含义。

[0016] 实施例 1

[0017] a、化合物 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸的制备

[0018] 在 250mL 单口瓶中加入 50g 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸乙酯,再加入 120g 10% NaOH 溶液,搅拌加热至 90 ~ 100℃ 溶清,然后加活性炭脱色半小时,抽滤,滤液用 10% HCl 溶液调节 PH 至 3 ~ 4,析出大量固体,冷却至室温,抽滤,水洗涤,干燥得产物 40.87g,收率 92%

[0019] b、化合物 4-羟基-7-氯喹啉的制备

[0020] 在 250mL 三口瓶中加入 120mL 石蜡油,搅拌,加入 40g 的 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸。加热使温度升至 230 ~ 250 反应 30min,反应完冷却至室温抽滤,甲苯洗涤干燥得到 7-氯-4-羟基喹啉 31.5g,收率 98%。

[0021] c、化合物 4,7-二氯喹啉的制备

[0022] 在 250mL 三口瓶中加入 120mL 甲苯和 30g 4-羟基-7-氯喹啉,搅拌,向反应瓶中直接加入 76.84g 三氯氧磷。加热,缓慢升温至 100℃ 回流,保温回流 3h,降温至 10-15℃。在 1000mL 烧杯中备好 400mL 冰水,搅拌下将反应液缓慢加入到冰水中,温度控制在 25℃ 以下,反应液加完后补加 80mL 水,搅拌 10min,测 PH=1,分层,收集下层水层。向水层中加入 280mL 甲苯,向水层中缓慢加入 20% 的碱液,温度控制在 40-50℃ 以下,待溶液 PH 为 7 ~ 8,则中和完毕。静置 10min,分层,甲苯层浓缩至干,得到粗品 4,7-二氯喹啉 28.45g,收率 86%。再将粗品溶于无水乙醇中,加热溶解并趁热过滤,冷却析晶,抽滤得成品 25g,纯度 99.3%,收率 90%。

[0023] 实施实例 2

[0024] a、化合物 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸的制备

[0025] 在 250mL 单口瓶中加入 50g 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸乙酯, 再加入 120g 10%NaOH 溶液, 搅拌加热至 90 ~ 100℃ 溶清, 然后加活性炭脱色半小时, 抽滤, 滤液用 10%HCl 溶液调节 PH 至 3 ~ 4, 析出大量固体, 冷却至室温, 抽滤, 水洗涤, 干燥得产物 42. 2g, 收率 95%

[0026] b、化合物 4-羟基-7-氯喹啉的制备

[0027] 在 250mL 三口瓶中加入 120mL 石蜡油, 搅拌, 加入 40g 的 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸。加热使温度升至 230 ~ 250℃, 反应 30min, 反应完冷却至室温, 抽滤甲苯洗涤滤饼, 干燥得到 7-氯-4-羟基喹啉 32. 1g, 收率 100%。

[0028] c、化合物 4, 7-二氯喹啉的制备

[0029] 在 250mL 三口瓶中加入 120mL 甲苯和 30g 4-羟基-7-氯喹啉, 搅拌, 向反应瓶中直接加入 76. 84g 三氯氧磷。加热, 缓慢升温至 100℃ 回流, 保温回流 3h, 降温至 10-15℃。在 1000mL 烧杯中备好 400mL 冰水, 搅拌下将反应液缓慢加入到冰水中, 温度控制在 25℃ 以下, 反应液加完后补加 80mL 水, 搅拌 10min, 测 PH=1, 分层, 收集下层水层。向水层中加入 280mL 甲苯, 向水层中缓慢加入 20% 的碱液, 温度控制在 40-50℃ 以下, 待溶液 PH 为 7 ~ 8, 则中和完毕。静置 10min, 分层, 甲苯层浓缩至干, 得到粗品 4, 7-二氯喹啉 27. 12g, 收率 82%。再将粗品溶于无水乙醇中, 加热溶解并趁热过滤, 冷却析晶, 抽滤得成品 23. 87g, 纯度 99. 1%, 收率 88%。

[0030] 实施实例 3

[0031] a、化合物 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸的制备

[0032] 在 250mL 单口瓶中加入 50g 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸乙酯, 再加入 120g 10%NaOH 溶液, 搅拌加热至 90 ~ 100℃ 溶清, 然后加活性炭脱色半小时, 抽滤, 滤液用 10%HCl 溶液调节 PH 至刚果红试纸变蓝色, 析出大量固体, 冷却至室温, 抽滤, 水洗涤, 干燥得产物 41. 32g, 收率 93%

[0033] b、化合物 4-羟基-7-氯喹啉的制备

[0034] 在 250mL 三口瓶中加入 120mL 石蜡油, 搅拌, 加入 40g 的 4-羟基-7-氯-喹啉-3-羧酸。加热使温度升至 230 ~ 250 反应 30min, 反应完冷却至室温抽滤, 甲苯洗涤干燥得到 4-羟基-7-氯-喹啉 31. 8g, 收率 99%。

[0035] c、化合物 4, 7-二氯喹啉的制备

[0036] 在 250mL 三口瓶中加入 120mL 甲苯和 30g 4-羟基-7-氯喹啉, 搅拌, 向反应瓶中直接加入 76. 84g 三氯氧磷。加热, 缓慢升温至 100℃ 回流, 保温回流 3h, 降温至 10-15℃。在 1000mL 烧杯中备好 400mL 冰水, 搅拌下将反应液缓慢加入到冰水中, 温度控制在 25℃ 以下, 反应液加完后补加 80mL 水, 搅拌 10min, 测 PH=1, 分层, 收集下层水层。向水层中加入 280mL 甲苯, 向水层中缓慢加入 20% 的碱液, 温度控制在 40-50℃ 以下, 待溶液 PH 为 7 ~ 8, 则中和完毕。静置 10min, 分层, 甲苯层浓缩至干, 得到粗品 4, 7-二氯喹啉 28. 78g, 收率 87%。再将粗品溶于无水乙醇中, 加热溶解并趁热过滤, 冷却析晶, 抽滤得成品 25g, 纯度 99. 5%, 收率 86%。

[0037] 需要说明的是, 以上试实施实例仅用以说明本发明的技术方案而非限制, 尽管通

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

[0038] 作出各种各样的改变,而不偏离本发明的精神和范围。