



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108658858 A

(43)申请公布日 2018.10.16

(21)申请号 201710502730.5

(22)申请日 2017.06.27

(71)申请人 上海中西三维药业有限公司

地址 200331 上海市普陀区永登路50号

(72)发明人 张耀华 余坤娇 黄启 张召群

俞伟 丁雁 卫金强 祝鹏程

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 薛琦 徐婕超

(51)Int.Cl.

C07D 215/46(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

一种羟氯喹的制备和精制方法及其硫酸盐的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种羟氯喹的制备和精制方法及其硫酸盐的制备方法。所述的羟氯喹的精制方法,包括下述的步骤:在酮类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中,将羟氯喹粗品结晶,得到羟氯喹的精品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量>92%。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%;由此制得的羟氯喹硫酸盐,纯度可达99.8%,最大单杂控制在0.06%以内。

1. 一种羟氯喹的精制方法,其特征在于,包括下述的步骤:在酮类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中,将羟氯喹粗品结晶,得到羟氯喹的精品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量 $>92\%$ 。

2. 如权利要求1所述的羟氯喹的精制方法,其特征在于,所述的酮类溶剂为 $C_3\sim C_9$ 烷基酮:

和/或,所述的酯类溶剂为乙酸酯类溶剂;

和/或,所述的酮类溶剂与所述的酯类溶剂的质量比为 $1:0.5\sim 1:1.5$;

和/或,所述的羟氯喹粗品与所述的混合溶剂的质量比为 $1:2\sim 1:10$;

和/或,所述的结晶为 $65\sim 75^\circ\text{C}$ 溶清后;冷却至 10°C 析晶;

和/或,所述的羟氯喹精品为纯度 $>99.9\%$,最大单杂 $<0.06\%$,其余杂质总含量 $<0.04\%$;

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。

3. 如权利要求2所述的羟氯喹的精制方法,其特征在于,所述的 $C_3\sim C_9$ 烷基酮为丙酮、丁酮、甲基异丁酮和2-戊酮中的一种或多种;

和/或,所述的乙酸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,所述的混合溶剂为丁酮与乙酸乙酯、丙酮与乙酸甲酯、2-戊酮与乙酸异丙酯和甲基异丁酮与乙酸丁酯中的一种或多种;

和/或,所述的酮类溶剂与所述的酯类溶剂的质量比为 $1:0.75\sim 1:1.25$,优选 $1:1$;

和/或,所述的羟氯喹粗品与所述的混合溶剂的质量比为 $1:2.5\sim 1:6$,优选 $1:2.9\sim 1:5$;

和/或,过滤后得到的所述的羟氯喹精品用所述的混合溶剂洗涤。

4. 如权利要求1~3任一项所述的羟氯喹的精制方法,其特征在于,还包括下述的步骤:
(1) 在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉和羟氯喹侧链化合物,升温至 $105\sim 120^\circ\text{C}$ 反应5~20分钟,升温至 $130\sim 140^\circ\text{C}$ 反应,得所述的羟氯喹;(2) 将步骤(1)中所述的羟氯喹pH调至 >12 ,萃取,水洗至中性,得所述的羟氯喹粗品。

5. 如权利要求4所述的羟氯喹的精制方法,其特征在于,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,所述的4,7-二氯喹啉和所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比为 $1:1.2\sim 1:2$,优选 $1:1.4\sim 1:1.6$;

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°C 以下;

和/或,所述的反应为在 $130\sim 140^\circ\text{C}$ 反应3~15小时;优选8~13小时;

和/或,所述的pH调至 >12 为氢氧化钠、碳酸钠和氢氧化钾中的一种或多种调节得到,优选质量百分比浓度为6~10%的氢氧化钠水溶液,更优选质量百分比浓度为7%。

6. 一种羟氯喹的制备方法,其特征在于,包括下述的步骤:(1) 在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉和羟氯喹侧链化合物,升温至 $105\sim 120^\circ\text{C}$ 反应5~20分钟,升温至 $130\sim 140^\circ\text{C}$ 反应,得所述的羟氯喹;(2) 将步骤(1)中所述的羟氯喹pH调至 >12 ,萃取,水洗至中性,得羟氯喹粗品即可。

7. 如权利要求6所述的羟氯喹的制备方法,其特征在于,所述的惰性气体为氦气、氩气、氮气和二氧化碳中的一种或多种;

和/或,所述的4,7-二氯喹啉和所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比为1:1.2~1:2,优选1:1.4~1:1.6;

和/或,所述的反应为在130~140℃反应3~15小时,优选8~13小时;

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,所述的pH调至>12为氢氧化钠、碳酸钠和氢氧化钾中的一种或多种调节得到,优选质量百分比浓度为6~10%的氢氧化钠水溶液,更优选质量百分比浓度为7%。

8. 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,将硫酸与由权利要求1~6任一项所述的羟氯喹的精制方法制得的羟氯喹精品进行反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可。

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,所述的溶剂为醇类溶剂;所述的醇类溶剂优选为甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇,乙二醇中的一种或多种;

和/或,所述的羟氯喹精品与所述的溶剂的质量体积比为0.25g/mL~0.1g/mL,优选0.2~0.15g/mL;

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。

10. 如权利要求8或9所述的硫酸羟氯喹的制备方法,其特征在于,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45~65℃反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可;优选在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℃,优选在0℃~20℃保温;

和/或,所述的硫酸羟氯喹纯度>99.8%,最大单杂<0.06%。

一种羟氯喹的制备和精制方法及其硫酸盐的制备方法

技术领域

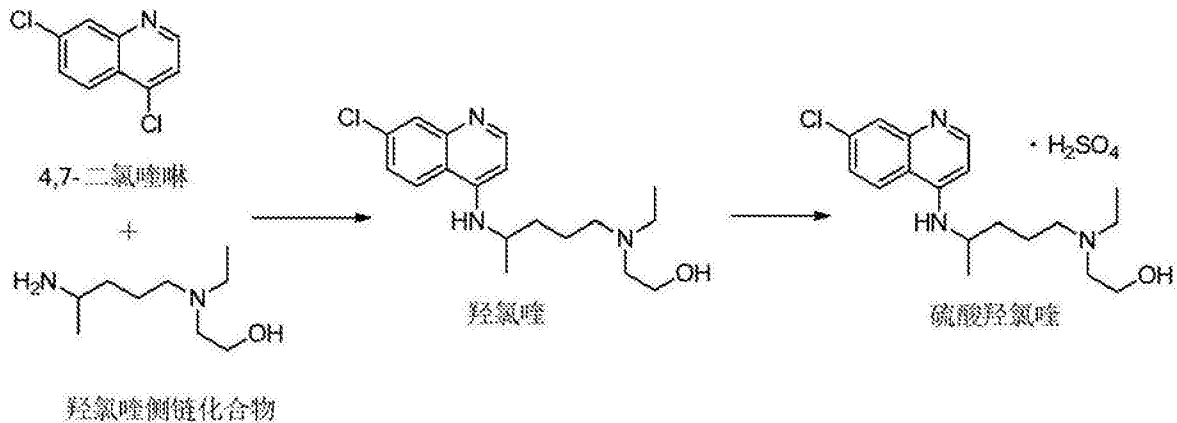
[0001] 本发明涉及一种羟氯喹的制备和精制方法及其硫酸盐的制备方法。

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, 纯化过程非常繁杂。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、反应应用期长、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为了克服现有的羟氯喹的精制方法,纯度低、杂质控制不稳定等缺陷,而提供了一种杂质含量有效稳定控制、纯度大幅提高、绿色环保的精制方法。

[0013] 本发明提供了一种羟氯喹的精制方法,包括下述的步骤:在酮类溶剂与酯类溶剂的混合溶剂中,将羟氯喹粗品结晶,得到羟氯喹的精品即可;所述的羟氯喹粗品中羟氯喹含量>92%。

[0014] 所述的含量为通过液相色谱(HPLC)检测,面积归一法计算得到。

[0015] 所述的羟氯喹精品优选为纯度>99.9%,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%。

[0016] 所述的酮类溶剂可为本领域中常规的,本发明中特别优选为C₃~C₉烷基酮,更优选为丙酮、丁酮、甲基异丁酮和2-戊酮中的一种或多种。

[0017] 所述的酯类溶剂可为本领域中常规的,本发明中特别优选为乙酸酯类溶剂,更优选为乙酸甲酯、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。

[0018] 所述的混合溶剂优选为丁酮与乙酸乙酯、丙酮与乙酸甲酯、2-戊酮与乙酸异丙酯和甲基异丁酮与乙酸丁酯中的一种或多种。

[0019] 所述的酮类溶剂与所述的酯类溶剂的质量比可为1:0.5~1:1.5,优选1:0.75~1:1.25,更优选1:1。

[0020] 所述的羟氯喹粗品与所述的混合溶剂的质量比可为1:2~1:10;优选1:2.5~1:6,更优选1:2.8~1:5。

[0021] 所述的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;本发明中特别优选65~75℃溶清后;冷却至10℃析晶。

[0022] 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。

[0023] 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。

[0024] 所述的羟氯喹的精制方法,还可包括下述的步骤:(1)在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉和羟氯喹侧链化合物(5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺),升温至105~120℃反应5~20分钟,升温至130~140℃反应,得所述的羟氯喹即可;(2)将步骤(1)中所述的羟氯喹pH调至>12,萃取,水洗至中性,得所述的羟氯喹粗品。

[0025] 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,本发明中特别优选氮气、氩气、氦气和二氧化碳中的一种或多种。

[0026] 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的摩尔比可为1:1.2~1:2,优选1:1.4~1:1.6。

[0027] 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,一般以化合物4,7-二氯喹啉消失或不再反应时作为反应终点,本发明中特别优选在130~140℃反应3~15小时,更优选反应8~13小时。

[0028] 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。

[0029] 在步骤(2)中,所述的调pH至>12可为本领域常规的,例如氢氧化钠、碳酸钠和氢氧化钾中的一种或多种调节得到;本发明中特别优选质量百分比浓度为6~10%的氢氧化钠水溶液,更佳地为质量百分比浓度为7%。

[0030] 本发明还提供一种羟氯喹的制备方法,包括下述的步骤:(1)在惰性气体保护下,将4,7-二氯喹啉和羟氯喹侧链化合物(5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺),升温至105~120℃反应5~20分钟,升温至130~140℃反应,得所述的羟氯喹;(2)将步骤(1)中所述的羟氯喹pH调至>12,萃取,水洗至中性,得羟氯喹粗品即可。

[0031] 在步骤(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,本发明中特别优选氮气、氩气、氦气和二氧化碳中的一种或多种。

[0032] 步骤(1)中,所述的4,7-二氯喹啉和所述的羟氯喹侧链化合物的摩尔比可为1:1.2~1:2,优选1:1.4~1:1.6。

[0033] 步骤(1)中,在所述的反应中,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,一般以化合物4,7-二氯喹啉消失或不再反应时作为反应终点,本发明中特别优选在130~140℃反应3~15小时,更优选反应8~13小时。

[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] 在步骤(2)中,所述的pH至>12可为本领域常规的,例如氢氧化钠、碳酸钠和氢氧化钾中的一种或多种调节得到;本发明中特别优选质量百分比浓度为6~10%的氢氧化钠水溶液,更佳地质量百分比浓度为7%。

[0036] 本发明还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,将硫酸与如上所述的羟氯喹精品进行反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可。

[0037] 更佳地,所述的羟氯喹精品为纯度>99.9%,最大单杂控制在0.06%以内,其余杂质总含量<0.04%。

[0038] 所述的溶剂可为本领域中该类反应常规的溶剂,例如,醇类溶剂;本发明中特别优选甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇,乙二醇中的一种或多种;。

[0039] 所述的溶剂用量为本领域中该类反应常规的用量,本发明中特别优选所述的羟氯喹精品与所述的溶剂的质量体积比可为0.25g/mL~0.1g/mL,优选0.2~0.15g/mL。

[0040] 所述的硫酸的用量可为本领域常规的,例如,调pH至3.5~6即可,本发明中特别优选所述的硫酸与所述的羟氯喹精品的摩尔比为1:0.9~1:1。

[0041] 所述的硫酸羟氯喹的制备方法,优选包括下述的步骤: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45~65℃反应,得到所述的硫酸羟氯喹即可。

[0042] 所述的硫酸羟氯喹的制备方法,更优选包括下述的步骤: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。

[0043] 所述的硫酸与所述的羟氯喹精品反应结束后,更佳地降温至0℃~20℃,更佳地在0℃~20℃保温。

[0044] 所述的硫酸羟氯喹纯度>99.8%,最大单杂<0.06%。

[0045] 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。

[0046] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0047] 本发明的积极进步效果在于:1)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)反应后处理中,直接碱化,操作简便,降低了液碱的用量;通过控制pH值,不仅减少了水洗的次数,降低了废水的产生量,而且提高了收率;3)通过使用绿色环保的混合溶剂结晶,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%;由此可很容易的进一步制得硫酸羟氯喹纯度可达99.8%,最大单杂控制在0.06%以内,可稳定控制杂质含量,得到高纯度的产品。

附图说明

[0048] 图1为实施例4中羟氯喹粗品HPLC图;

[0049] 图2为实施例4中羟氯喹精品HPLC图;

[0050] 图3为实施例4中羟氯喹硫酸盐HPLC图。

具体实施方式

[0051] 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。

[0052] 实施例1

[0053] a. 羟氯喹的制备

[0054] 将100g 4,7-二氯喹啉和110g羟氯喹侧链化合物(5-(N-乙基-N-2-羟乙二基氨基)-2-戊胺,以下简称侧链),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130℃反应8小时,反应完毕后降温(80℃以下),用氢氧化钠溶液(质量浓度为7%)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154g,收率90.7%,HPLC纯度为92.45%。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99.93%,最大单杂0.05%,收率90.3%。

[0055] b. 硫酸羟氯喹的制备

[0056] 将100g羟氯喹溶于500g无水乙醇中,20℃条件下滴加浓硫酸调节至溶液浑浊(pH3.5~5),升温45℃保温10小时,冷却至20℃保温1h,抽滤得硫酸羟氯喹,纯度99.93%,最大单杂0.05%,收率94.5%。

[0057] 实施例2:硫酸羟氯喹的制备

[0058] a. 羟氯喹的制备

[0059] 将100g 4,7-二氯喹啉和130g侧链,加入反应器中,通入氩气保护,升温70℃使4,7-二氯喹啉溶清,升温115℃反应10分钟,升温137℃反应10小时,反应完毕后降温(80℃以下),用氢氧化钠溶液(质量浓度为6%)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157g,收率为92.5%,HPLC纯度为93.96%。向全量羟氯喹粗品中加入200g丙酮与250g乙酸甲酯加热65℃溶清,历经4h缓慢降温至10℃,过滤,滤饼用丙酮和乙酸甲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99.94%,最大单杂0.04%,收率89.1%。

[0060] b. 硫酸羟氯喹的制备

[0061] 将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99.94%,最大单杂0.04%,收率94.2%。

[0062] 实施例3:硫酸羟氯喹的制备

[0063] a. 羟氯喹的制备

[0064] 将100g 4,7-二氯喹啉和130g侧链,加入反应器中,通入氩气保护,升温70℃使4,7-二氯喹啉溶清,升温115℃反应15分钟,升温135℃反应11小时,反应完毕后降温(80℃以下),用氢氧化钠溶液(质量浓度为10%)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158g,收率为93.1%,HPLC纯度为93.73%。向全量羟氯喹粗品中加入400g 2-戊酮与350g乙酸异丙酯加热65℃溶清,历经4h缓慢降温至10℃,过滤,滤饼用2-戊酮和乙酸异丙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99.93%,最大单杂0.04%,收率89.7%。

[0065] b. 硫酸羟氯喹的制备

[0066] 将100g羟氯喹溶于500g无水乙醇中,30℃条件下滴加浓硫酸至溶液浑浊,升温55℃保温7小时,冷却至20℃保温1h,抽滤得硫酸羟氯喹,纯度99.93%,最大单杂0.04%,收率94.7%。

[0067] 实施例4:硫酸羟氯喹的制备

[0068] a. 羟氯喹的制备

[0069] 将100g 4,7-二氯喹啉和175g侧链,加入反应器中,通入CO₂保护,升温68℃使4,7-二氯喹啉溶清,升温105℃反应5分钟,升温132℃反应13小时,反应完毕后降温(80℃以下),用氢氧化钠溶液(质量浓度为7%)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156g,收率为96.26%,HPLC纯度为93.36%。向全量羟氯喹粗品中加入400g甲基异丁酮与300g乙酸丁酯加热65℃溶清,历经4h缓慢降温至10℃,过滤,滤饼用甲基异丁酮和乙酸丁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99.92%,最大单杂0.05%。

[0070] 表1.羟氯喹粗品及精品HPLC检测(附图1和2)中含量%

含量%	相对保留时间				
	0.65	0.85	1	1.04	1.13
羟氯喹粗品	0.1065	1.4907	96.2630	0.1753	1.2839
羟氯喹精品	0.0475	0.0116	99.9157	-	0.0252

[0072] 注:1、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。

[0073] b. 硫酸羟氯喹的制备

[0074] 将100g羟氯喹溶于500g无水乙醇中,35℃条件下滴加浓硫酸至溶液浑浊,升温65℃保温4小时,冷却至20℃保温1h,抽滤得硫酸羟氯喹,纯度99.88%,最大单杂<0.06%,收率93.6%。

[0075] 表2.硫酸羟氯喹HPLC检测(附图3)中含量%

[0076]

保留时间(min)	5.676	7.013	9.998	10.597	12.223	16.655
含量%	0.0527	0.0040	0.0483	0.0074	0.0034	99.8839

[0077] 对比实施例1

[0078] 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%。

[0079] 对比实施例2

[0080] 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%。

[0081] 对比实施例3

[0082] a.羟氯喹的制备

[0083] 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%。

[0084] b.硫酸羟氯喹的制备

[0085] 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%。

[0086] 对比实施例4

[0087] a.羟氯喹的制备

[0088] 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%。

[0089] b.硫酸羟氯喹的制备

[0090] 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%。

[0091] 对比实施例5

[0092] 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%。

[0093] 对比实施例6

[0094] 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%。

[0095] 对比实施例7

[0096] 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%。

[0097] 对比实施例8

[0098] 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%。

[0099] 实施例1及对比实施例3、4比较

[0100] 表3.

样品名称		羟氯喹粗品				
[0101]	相对保留时间	0.65	0.85	1	1.04	1.13
	含量%					
[0102]	实施例 1	0.1185	0.6292	92.4532	0.1711	4.1370
	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

[0103] 表4.

样品名称	羟氯喹精品					
	相对保留时间	0.65	0.85	1	1.04	1.13
[0104] 含量%						
实施例 1	0.0530	0.0041	99.9287	0.0060	0.0083	
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	

[0105] 注：1、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。

[0106] 精制后，实施例1中，杂质1含量控制在<0.06%；其余杂质含量均比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。

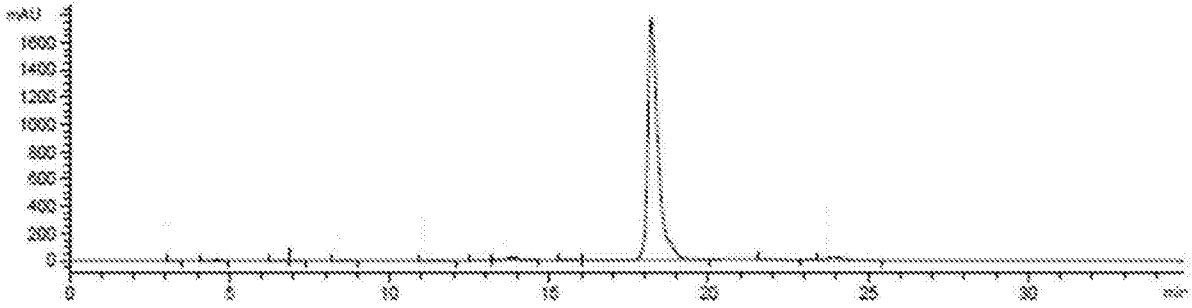


图1

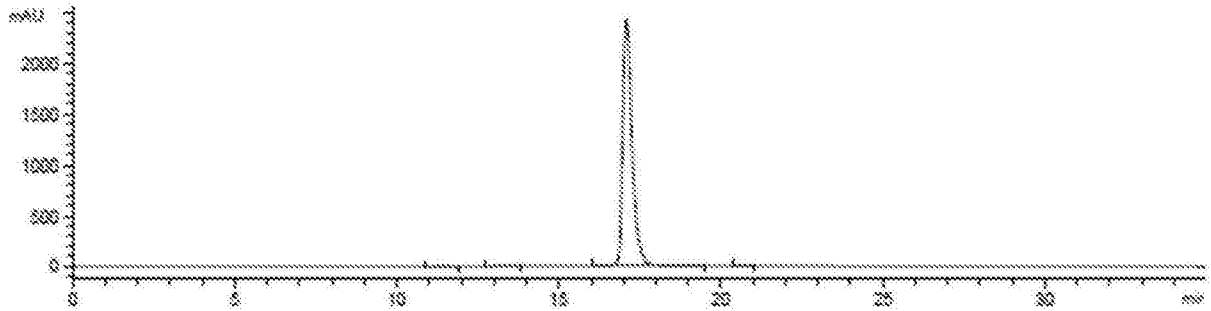


图2

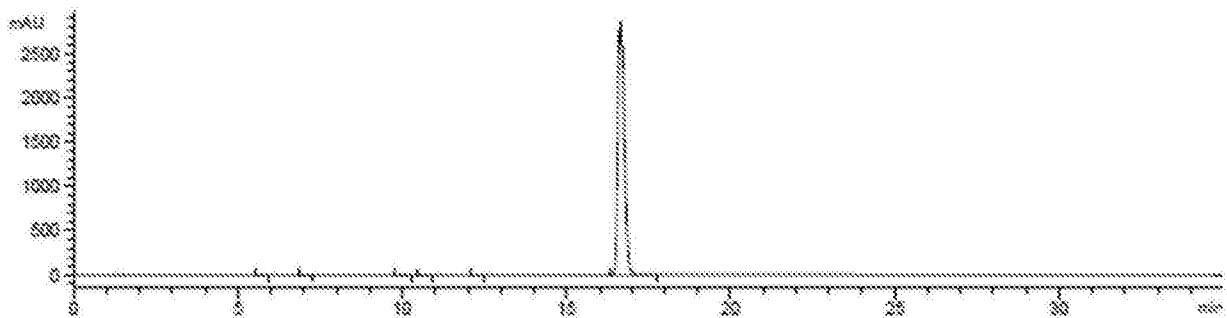


图3