



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110283121 A

(43)申请公布日 2019.09.27

(21)申请号 201910720994.7

(22)申请日 2019.08.06

(71)申请人 华东理工大学

地址 200237 上海市徐汇区梅陇路130号

申请人 上海中西三维药业有限公司

(72)发明人 赵建宏 陈春燕 余坤娇 裘雯梅

颜国明 俞伟 李杰 刘通

刘芳勇 刘子越 徐小丽

(74)专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 郑暄 豆欣欣

(51)Int.Cl.

C07D 215/46(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

羟氯喹的合成方法

(57)摘要

本发明提供了一种羟氯喹的合成方法,所述的合成方法包括步骤:将4,7-二氯喹啉、5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺、及N,N-二异丙基乙胺混合,在保护气下进行反应,反应结束后经过萃取、浓缩、精制得到羟氯喹。采用本发明提供的合成方法,N,N-二异丙基乙胺即做附酸剂又做溶剂,促进反应顺利进行,同时用量少(仅理论量),消耗低;反应时间短,且后处理无需碱化,仅通过萃取和重结晶等操作即可制得羟氯喹,操作简便;萃取溶剂和重结晶溶剂可以使用同一溶剂,有利于溶剂的回收利用,降低了生产成本;总收率从45.9%提高到74.7%,产品质量由99.0%提高到99.8%(HPLC纯度)以上,单杂 $\leq 0.1\%$ 。

1. 一种羟氯喹的合成方法,其特征在于,所述的合成方法包括步骤:

将4,7-二氯喹啉、N,N-二异丙基乙胺与5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺混合,在保护气下进行反应,反应结束后经过萃取、浓缩、精制得到羟氯喹。

2. 根据权利要求1所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,所述的合成方法包括萃取步骤,以提取羟氯喹。

3. 根据权利要求2所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,在反应结束后无需碱化,直接萃取,浓缩,冷却析晶,得到羟氯喹粗品,其中的萃取步骤中使用的萃取溶剂为醋酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、甲苯或甲基异丁基酮的单一溶剂或混合溶剂。

4. 根据权利要求1所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,所述的合成方法包括重结晶步骤,以精制羟氯喹。

5. 根据权利要求4所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,所述的重结晶步骤中使用的重结晶溶剂为醋酸异丙酯、乙酸乙酯、丙酮、甲基叔丁基醚或甲基异丁基酮的单一溶剂或混合溶剂。

6. 根据权利要求1所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,所述的保护气为氮气、氩气、或氦气。

7. 根据权利要求1所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,反应时间为4~15h,优选8~10h;反应温度为90~160℃,优选125~135℃。

8. 根据权利要求1所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,4,7-二氯喹啉与5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺的摩尔比为1:2.5~1:0.8,优选1:1.6~1:1.2。

9. 根据权利要求1所述的羟氯喹的合成方法,其特征在于,4,7-二氯喹啉与N,N-二异丙基乙胺的摩尔比为1:1.5~1:0.8,优选1:1。

## 羟氯喹的合成方法

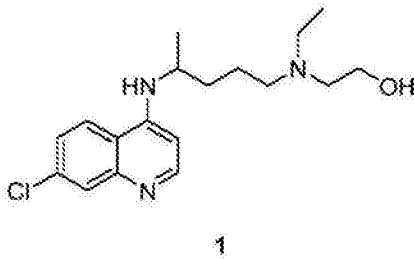
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及用于治疗疟疾、类风湿性关节炎及系统性红斑狼疮的羟氯喹的制备。

### 背景技术

[0002] 羟氯喹(hydroxychloroquine,1)是4-氨基喹啉类化合物,化学名为2-[[4-[(7-氯-4-喹啉基)氨基]戊基]乙氨基]-乙醇,化学结构如下:

[0003]

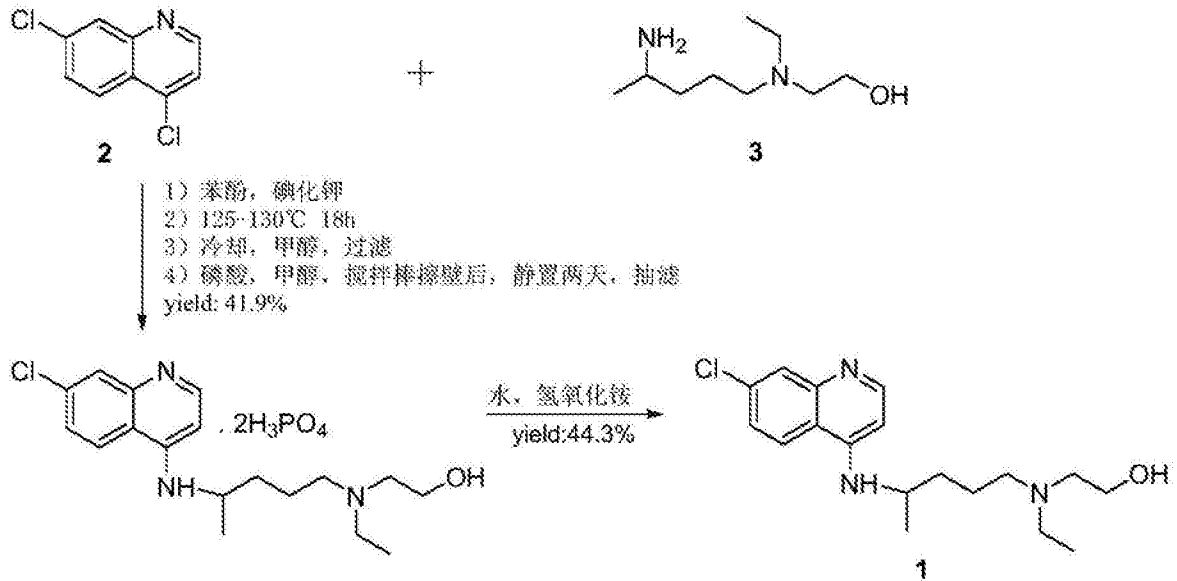


[0004] 1951年,羟氯喹由Winthrop公司研制成功,最初用于疟疾治疗,1955年被用于治疗系统性红斑狼疮,于1956年在美国首次上市,之后陆续在日本、法国、丹麦、芬兰、德国等多个国家和地区上市。1998年,美国FDA批准羟氯喹用于治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮。与其它同类药物相比,其在安全性方面占据优势,不仅能够改善患者关节炎症状,还能抗氧化以及抗血脂,避免血小板大量聚集,通过降低患者血糖水平,在加快其胰岛素分泌速率的基础上,提升胰岛素整体敏感性,在治疗皮炎、扁平苔癣、艾滋病等中也有积极的作用。

[0005] US2546658公开一种羟氯喹的合成方法,该方法的反应过程如下:

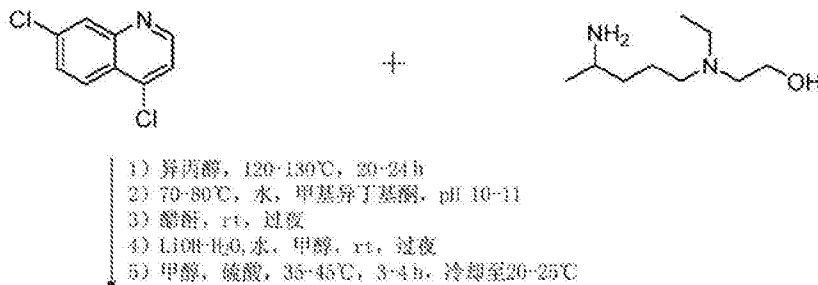
[0006] 以4,7-二氯喹啉(2)和5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺(3)为原料,以苯酚为溶剂,碘化钠作催化剂,于125~130℃搅拌保温反应18h,反应结束冷却反应液,加甲醇,随后用木炭过滤,滤液加入磷酸,用玻璃棒摩擦瓶壁,静置2天,抽滤,并用甲醇淋洗滤饼后进行干燥,得到羟氯喹二磷酸盐,收率41.9%(以2计)。再将得到的羟氯喹磷酸盐溶解于水中,用氢氧化铵解离,氯仿萃取,减压蒸除氯仿,剩余物用乙醚重结晶,得到羟氯喹(1),收率44.3%(以羟氯喹二磷酸盐计)。具体路线如下:

[0007]

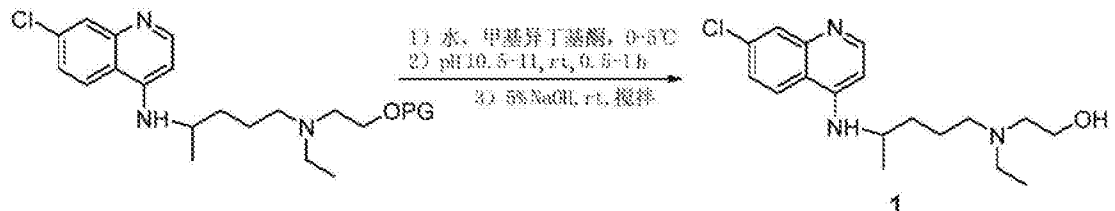


[0008] 该方法主要存在以下不足: i) 反应用苯酚做溶剂, 苯酚具有剧毒且有腐蚀性, 对人员和环境伤害极大, 并在后处理过程中转变成苯酚钠水溶液形成有害的含酚废水, 增加了三废处理的难度; ii) 缩合反应时间为18h, 长时间的反应不仅会增加生产成本, 也会导致杂质的含量与数量的增加, 尤其长时间的高温反应, 会增加脱乙基杂质的产生, 且此杂质很难去除; iii) 反应过程中使用磷酸来除杂质, 导致产生大量含磷废水, 进一步增加了环保压力; iv) 萃取溶剂氯仿为一类溶剂, 致癌, 对环境不友好; v) 重结晶溶剂乙醚易燃易爆, 安全隐患大; vi) 步骤长、操作繁琐、总收率很低, 仅18.6%。

[0009] CA2561987A1公开一种硫酸羟氯喹的合成方法, 该方法的反应过程如下:

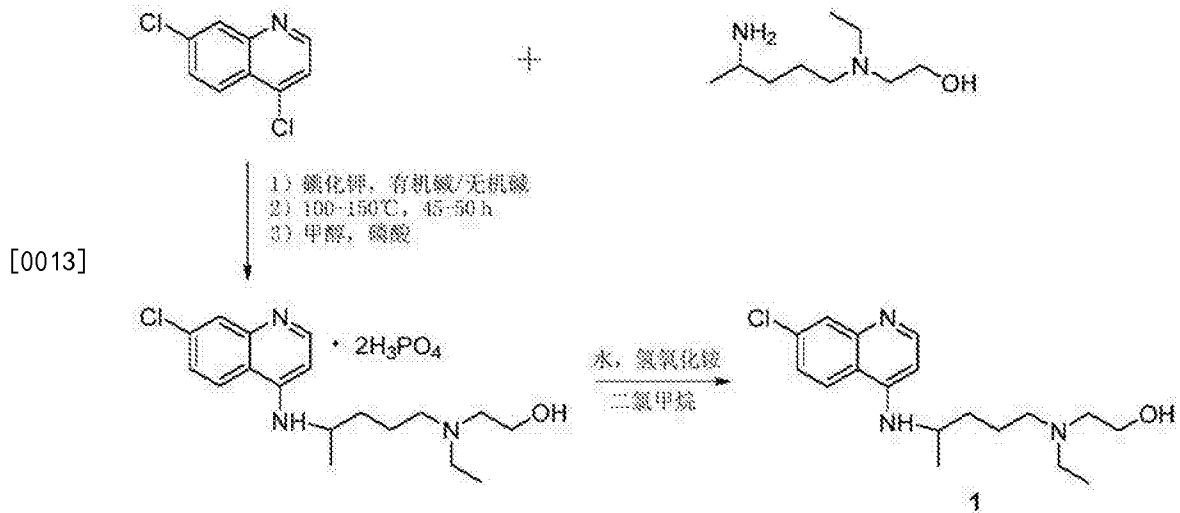


[0010]



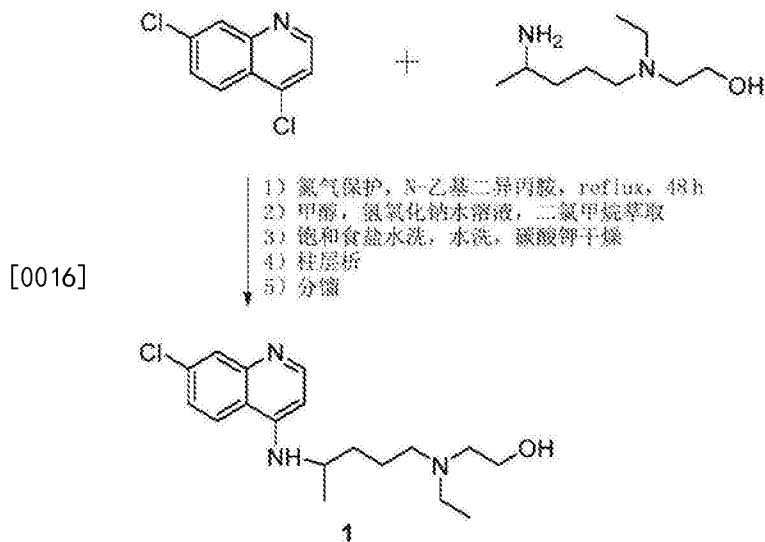
[0011] 该方法步骤长, 操作繁琐, 成本高; 缩合反应时间长达20-24h, 导致杂质的含量与数量的增加而导致产品质量较低。

[0012] W02005062723A2公开一种硫酸羟氯喹的合成方法, 该方法的反应过程如下:



[0014] 该方法反应时间过长(45~50h),能耗大,不仅增加生产成本,还增加杂质产生,不利于工业化生产;后处理过程中,产物先制成磷酸盐,再用氢氧化铵碱化使产品游离出来,二氯甲烷萃取,操作繁琐,并产生大量含磷废水,增加了“废水”处理压力;特别是最终产品通过柱层析制得,操作繁,成本高,不适合工业化大生产。

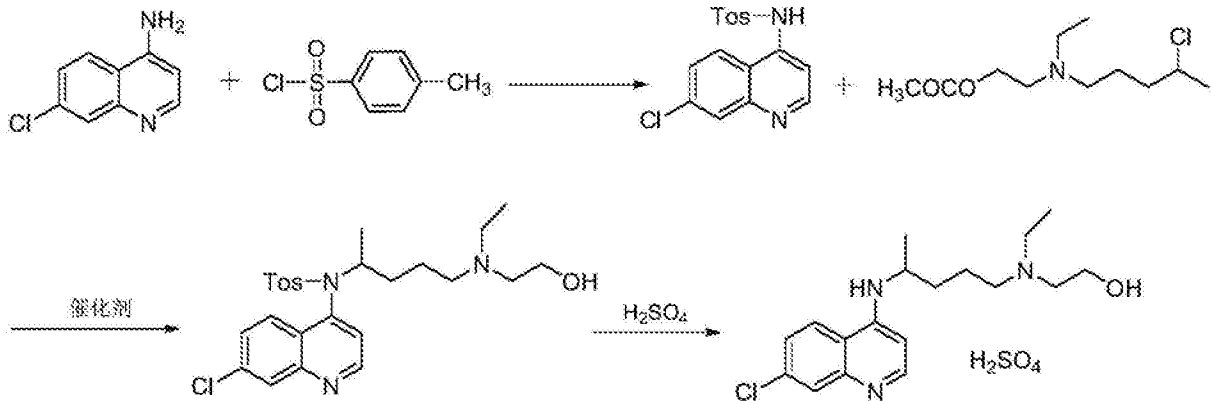
[0015] US5314894公开一种硫酸羟氯喹的合成方法,该方法的反应过程如下:



[0017] 该方法中使用了大量高沸点的N-乙基二异丙胺作反应溶剂,回收难,容易导致溶剂残留影响产品的纯化,且增加环保成本;缩合反应时间过长(48h),能耗非常大,且增加杂质的产生;后处理需要先碱化,再萃取,干燥,浓缩,过柱,分馏等操作才能得到产品,步骤多,操作复杂,收率较低(仅45.9%);最终产品通过柱层析和分馏二步制得,操作繁琐,成本高,不适合工业化大生产。

[0018] CN107266323A公开一种硫酸羟氯喹的合成方法,该方法的反应过程如下:

[0019]



[0020] 该方法使用了致癌的氯仿作溶剂,且用量很大,对人员和环境伤害极大;使用了高沸点的N,N-二甲基甲酰胺作溶剂,该溶剂难以回收,进入废水造成很大的环保压力;路线长而复杂,操作繁琐;原料价格贵,成本高。

[0021] 上述各个路线都存在反应时间长、试剂毒性大、操作繁琐、污染环境、生产成本低、产品质量差等缺点,难以达到安全环保的绿色生产要求,缺乏市场竞争力,不适合工业化生产。尤其是随着产能的增加,环保成本急剧上升,因此,急需研究一条适合工业化生产的绿色合成路线,目的是解决目前工艺过程中绿色化程度低、收率低、产品纯度低的问题。

### 发明内容

[0022] 本发明的目的是为了克服现有技术中的缺失,提供一种羟氯喹的合成方法,适用于工业化生产的绿色合成。

[0023] 为了实现上述目的,本发明提供了一种羟氯喹的合成方法,所述的合成方法包括步骤:

[0024] 将4,7-二氯喹啉、5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺与N,N-二异丙基乙胺混合,在保护气下进行反应,反应结束后经过萃取、浓缩、精制得到羟氯喹。

[0025] 较佳地,所述的合成方法包括萃取步骤,以提取羟氯喹。

[0026] 较佳地,所述的萃取步骤中使用的萃取溶剂为醋酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、甲苯或甲基异丁基酮的单一溶剂或混合溶剂,优选醋酸异丙酯。

[0027] 较佳地,所述的合成方法中,在反应结束后无需碱化,直接萃取,浓缩,冷却析晶,得到羟氯喹粗品。

[0028] 较佳地,所述的合成方法包括对羟氯喹粗品的重结晶步骤,以精制羟氯喹。

[0029] 较佳地,所述的重结晶步骤中使用的重结晶溶剂为醋酸异丙酯、乙酸乙酯、丙酮、甲基叔丁基醚、甲苯或甲基异丁基酮的单一溶剂或混合溶剂,优选醋酸异丙酯。

[0030] 较佳地,所述的保护气为氮气、氩气、或氦气。

[0031] 较佳地,反应时间为4~15h,优选8~10h;反应温度为90~160℃,优选125~135℃,反应温度优选逐步升温。

[0032] 较佳地,4,7-二氯喹啉与5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺的摩尔比为1:2.5~1:0.8,优选1:1.2~1:1.6。

[0033] 较佳地,4,7-二氯喹啉与N,N-二异丙基乙胺的摩尔比为1:1.5~1:0.8,优选1:1。

[0034] 本发明的提供的羟氯喹及其硫酸盐的合成方法的优点如下：

[0035] 1) 避免使用腐蚀性强及致癌性的苯酚作反应溶剂，避免使用致癌性的二氯乙烷和氯仿等作萃取溶剂或重结晶溶剂。

[0036] 2) 萃取剂和重结晶溶剂可以使用同一溶剂如醋酸异丙酯，有利于溶剂的回收利用，降低了生产成本。

[0037] 3) 使用保护气有效地控制了各类氧化杂质的产生；反应时间短极大地减少了脱乙基杂质等杂质的产生。

[0038] 4) 总收率从45.9%提高到74.7%，产品质量由99.0%提高到99.8% (HPLC纯度) 以上，单杂 $\leq 0.1\%$ ，极大提升了产品的市场竞争力。

[0039] 5) 以理论量的N,N-二异丙基乙胺即做附酸剂又做反应溶剂，促进反应顺利进行，同时用量少，损耗低，降低了成本；

[0040] 6) 后处理无需碱化，仅通过萃取和重结晶等操作即可高收率制得高质量的羟氯喹，避免了采用过柱和分馏等复杂操作，大大简化了工艺，降低了成本；

[0041] 7) 反应条件温和、操作简便、对设备要求低，适合工业化生产。

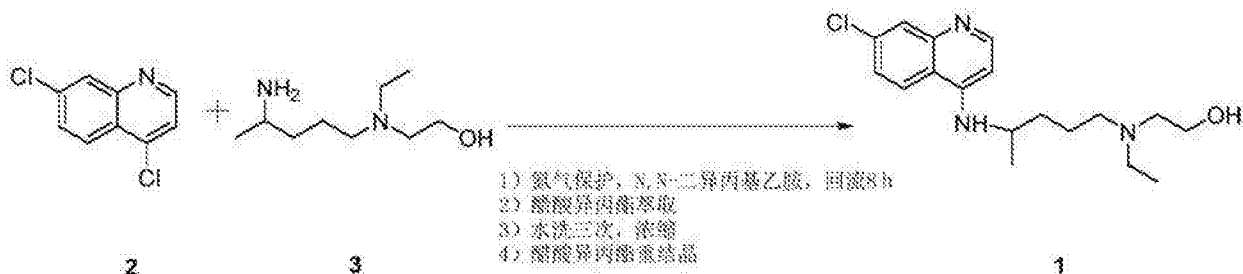
[0042] 8) 该工艺已连续完成四批中试放大实验，中试稳定。

### 具体实施方式

[0043] 为更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例作进一步说明。本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施，给出了详细的实施方式和具体的操作过程，但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0044] 本发明提供了一种具体的羟氯喹的反应路线，如下：

[0045]



[0046] 羟氯喹的熔点、质谱与核磁结果：熔点：90.9–91.9℃；ESI-MS (m/z) : 336.2 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 6.4 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.05 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.72 (p, J=6.5Hz, 1H), 3.6 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 2.56 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.80–1.59 (m, 4H), 1.33 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05 (t, J=7.1Hz, 3H)

[0047] 实施例：

[0048] 向装有回流冷凝装置的3000mL三口烧瓶中依次加入4,7-二氯喹啉 (500g, 2.5mol), 5-(N-乙基-N-2-羟乙基氨基)-2-戊胺 (668g, 3.8mol) 与N,N-二异丙基乙胺 (323g, 2.5mol), 通入氮气保护, 开动机械搅拌, 慢慢升温至125~135℃回流反应8h; 冷却反应液, 待浓缩液冷却至50℃以下, 加入1500mL水; 搅拌15min后反应液降至40℃以下, 用醋酸异丙酯萃取 (3000mL\*3), 有机相再用水洗涤 (3000mL\*2), 饱和食盐水洗涤 (3000mL\*1), 减压回收

2/3醋酸异丙酯,然后慢慢降至0~5℃保温1h;用布氏漏斗抽滤得到灰白色固体801g(湿重),再经醋酸异丙酯重结晶得到白色粉末状固体湿重710g,40℃真空干燥6h,得到白色固体627g(HPLC:99.83%),总收率为74.7%。

[0049] 在此说明书中,本发明已参照其特定的实施例作了描述。但是,很显然仍可以作出各种修改和变换而不背离本发明的精神和范围。因此,说明书应被认为是说明性的而非限制性的。