



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110606830 B

(45) 授权公告日 2022.03.18

(21) 申请号 201810598325.2

GB 1047935 A,1966.11.09

(22) 申请日 2018.06.14

WO 2010081851 A1,2010.07.22

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110606830 A

V. Raja Solomon等.Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach..《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2010,第18卷第1563-1572页.

(43) 申请公布日 2019.12.24

(73) 专利权人 珠海润都制药股份有限公司

地址 519090 广东省珠海市金湾区三灶镇机场北路6号

审查员 沙磊

(72) 发明人 覃志俊 庞振坤 胡双龙 周爱新

焦慎超 祁红林 黄肖艳

(51) Int.Cl.

C07D 215/42 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103058926 A,2013.04.24

WO 2009050734 A2,2009.04.23

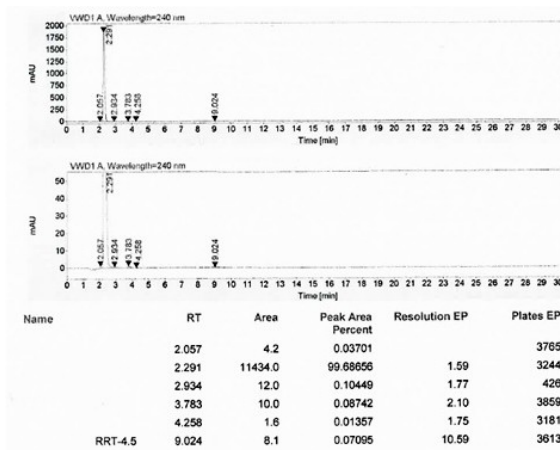
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

一种哌嗪套用生产磷酸哌嗪中间体喹啉哌嗪盐酸盐的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备高纯度喹啉哌嗪盐酸盐的方法,工艺简单,产品易于纯化,纯度≥99.5%,且避免了毒性试剂,对环境污染小,生产成本低,适合工业化生产。本发明还公开了一种哌嗪套用生产喹啉哌嗪盐酸盐的方法,无需将哌嗪从母液中分离出来,直接将母液套用用于下批次喹啉哌嗪盐酸盐的生产,该方法对环境污染小,生产成本低,提高中间体喹啉哌嗪盐酸盐的收率,降低生产成本。



1. 一种哌嗪套用生产磷酸哌嗪中间体喹啉哌嗪盐酸盐的方法,包括以下步骤:

(1) 首次制备喹啉哌嗪盐酸盐及母液

将水、无水哌嗪加到反应器中,搅拌,用盐酸调节pH的范围为6.0~8.0,调节pH后加热到60℃~100℃,继续搅拌,缓慢加入4,7-二氯喹啉,加完后反应温度为90~100℃,继续搅拌反应;反应结束后降温,降温温度为45~65℃,过滤,收集滤液作为母液,作为下次套用溶媒;所述步骤(1)中4,7-二氯喹啉与无水哌嗪的摩尔比为1:4~1:8,4,7-二氯喹啉与水的重量比为1:1.5~1:3;

(2) 套用制备喹啉哌嗪盐酸盐

上批次的全部母液中加入无水哌嗪,搅拌,用盐酸调节pH的范围为6.0~8.0,调节pH后加热到60℃~100℃,继续搅拌,缓慢加入4,7-二氯喹啉,加完后反应温度为90~100℃,继续搅拌反应;反应结束后降温,降温温度为45~65℃,过滤,收集母液,作为下次套用溶媒;步骤(2)中4,7-二氯喹啉与无水哌嗪的摩尔比为1:1.5~1:4,步骤(2)中4,7-二氯喹啉与首次制备时4,7-二氯喹啉的重量比为0.9:1~1.1:1。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)和步骤(2)中均包括干燥步骤。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)中4,7-二氯喹啉与无水哌嗪的摩尔比为1:4~1:6。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(1)中4,7-二氯喹啉与水的重量比为1:2~1:2.5。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(2)中4,7-二氯喹啉与无水哌嗪的摩尔比为1:2~1:3。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(2)中4,7-二氯喹啉与首次制备时4,7-二氯喹啉的重量比为1:1。

## 一种哌嗪套用生产磷酸哌喹中间体喹啉哌嗪盐酸盐的方法

### 技术领域

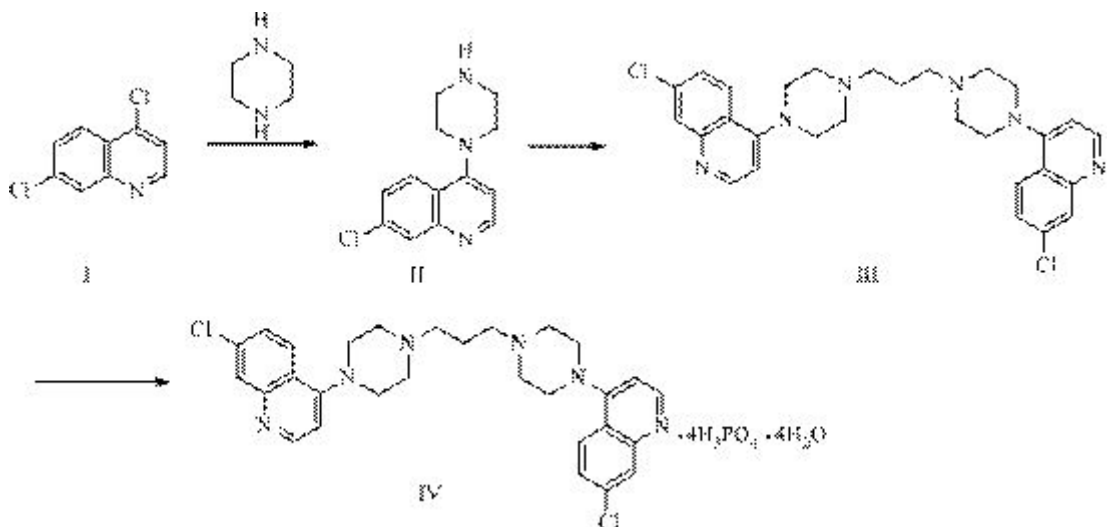
[0001] 本发明属于药物合成技术领域,涉及了抗疟药磷酸哌喹中间体7-氯-4-(1-哌嗪基)喹啉(以下简称喹啉哌嗪)的合成方法及套用哌嗪生产磷酸哌喹中间体喹啉哌嗪盐酸盐的方法。

### 背景技术

[0002] 当今,疟疾仍与艾滋病和结核病并列为世界三大灾难性疾病,有90多个国家和地区仍处于疟疾的中、高度流行水平。据世界卫生组织(WHO)统计,每年全球有疟疾感染者3~5亿人次,死亡人数超过100万,且多为五岁以下的儿童。为了增强治疗效果,减缓抗药性的发生,自2001年起,WHO推荐使用“青蒿素综合疗法”(Artemisinin-based Combination Therapy, ACT) 治疗疟疾。磷酸哌喹属于合成抗疟药,主要应用于对氯喹产生抗药性的疟疾的治疗。近年来,其与青蒿素及其衍生物的联合应用日益受到重视。由双氢青蒿素和磷酸哌喹组成的复方制剂双氢青蒿素哌喹片,既克服了双氢青蒿素疗程长的不足,又弥补了哌喹起效慢的缺点,具有显著的协同增效作用,是治疗各种疟疾,尤其是多重抗药性恶性疟的优良药物。

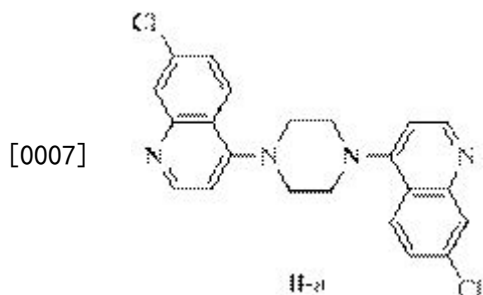
[0003] 尽管已经在文献中公开了多种合成哌喹的方法,但是经过两次缩合再与磷酸反应制备得到磷酸哌喹的合成路线研究较多,具体见合成路线1。2015 最新版的《中国药典》规定了磷酸哌喹质量标准,但质量标准规定的有关物质中,只确认了3 种已知杂质,规定单一杂质不超过0.5%,总杂质不超过2%。国际主流市场一般要求产品的有关物质小于0.1%,对大于0.1%杂质需要进行药理毒理试验,才能确定杂质的限度。因此,磷酸哌喹的我国药典标准跟先进国际标准有较大差距,需要更先进的工艺来制备高纯度的产品,达到国际先进水平。此路线中式II,即喹啉哌嗪为关键中间体,其质量优劣对终产品的质量影响较大。

[0004] 合成路线1:



[0006] 现有技术公开的喹啉哌嗪制备方法主要差别在于使用的反应条件(即,溶剂类型、反应温度、是否添加缚酸剂、后处理条件等)和反应物哌嗪形式的选择,或为无水哌嗪或为

六水哌嗪,这两种形式并无显著的差异。这些合成中的大多数的共同点是,难以从副产物或过量的哌嗪中纯化关键中间体喹啉哌嗪,从而导致最终哌嗪的低质量。实际上,当使4,7-二氯喹啉与哌嗪反应时鉴别出的主要副产物是式II-a,即双喹啉哌嗪,也称作酸不溶物。已经报道,该副产物具有一些毒性(Singh T., 等人, J. Med. Chem., 1971, 14, 4, 283)。



[0008] 此外,大量现有的式II化合物的合成需要升高的反应混合物温度、和/或有毒溶剂、和/或繁琐的萃取过程、和/或高度稀释的反应条件、和/或大量过量的哌嗪。

[0009] 专利US20060270852制备喹啉哌嗪的方法是,4,7-二氯喹啉与无水哌嗪(摩尔比为1:3)在碳酸钾、异丙醇存在下在84~85℃回流36h,后处理采用减压蒸馏、萃取、浓缩再加入正己烷搅拌得到目标产物。收率约为95%,纯度仅为96.64%。可以看到该方法反应时间长,后处理繁琐且纯度低。

[0010] 专利CN101440063公开制备喹啉哌嗪的方法是,4,7-二氯喹啉与无水哌嗪(摩尔比为1:8~1:13)在碳酸钾、异丙醇/水/丙醇等回流36h,后处理采用减压浓缩、萃取、浓缩等得到目标产物。最佳纯度为99.2%,不足是反应时间长后处理繁琐。

[0011] 专利CN103360309公开制备喹啉哌嗪的方法是,4,7-二氯喹啉与无水哌嗪(摩尔比1:1~4)在丁醇、甲醇或无溶剂存在下反应,反应结束后加入到水中,浓盐酸调到酸性,过滤萃取,水相调节pH至碱性,萃取浓缩有机相得到产品,最佳纯度为99.5%。该专利还公开了回收哌嗪的方法,水相加热蒸干水后回收哌嗪。不足是需要经过两次萃取,操作繁琐。

[0012] 专利CN103596927公开制备喹啉哌嗪的方法是,4,7-二氯喹啉与无水哌嗪(摩尔比约为1:2.5)在甲醇中反应,反应结束后过滤减压浓缩,加水过滤得到目标产物,为B晶型,收率为86%,未报道HPLC测试样品的纯度。

[0013] 专利CN102558048公开制备喹啉哌嗪的方法是,4,7-二氯喹啉与六水哌嗪(摩尔比约为1:3.9)无溶剂反应,回流反应完毕后下层油状物加入水,分层取油状物水洗直至pH为7~8。油状物调节pH至2.5~3.5,过滤除去不溶物。滤液调节pH至9~10,静置分层取油状物加入纯化水搅拌成固体颗粒,干燥得到目标产物。

[0014] 文献(郑清四,高纯磷酸哌嗪合成和结构表征,《广西科技大学学报》,2016,27(2):107-112)公开制备喹啉哌嗪的方法是4,7-二氯喹啉与无水哌嗪(摩尔比约为1:4.6)在甲醇-水的混合溶剂中反应,反应结束后盐酸调pH为8~8.5,过滤,滤饼加水,盐酸调pH为4~4.5,过滤除去不溶物,滤液用氢氧化钠溶液调pH至8~8.5,冷却析晶得到目标产物,收率为80%,纯度未报道。

[0015] 通常该反应使用大量过量的哌嗪,因此哌嗪的回收套用或套用也具有极其重要的现实意义,关于哌嗪回收套用或套用的报道不多,如上所述专利CN103360309公开了哌嗪的回收方法,哌嗪存在后处理水相中的,采用将水相加热,蒸干水后回收哌嗪的方法,由于水的沸点高,采用蒸干水回收哌嗪的方法耗能大,操作过程复杂,成本高。因此本发明的另一

项发明是采用直接套用而不是通过回收的方式利用哌嗪,既简化了操作也降低了成本。

[0016] 上述制备喹啉哌嗪的方法主要存在的不足有制备产品的纯度低、收率低、操作复杂、生产周期长,环境污染严重、生产成本高等问题,因此有必要针对上述不足开发新的制备方法,并对过量的反应原料哌嗪进行回收套用或套用也有重要的意义。

### 发明内容

[0017] 本发明的目的是提供一种制备高纯度喹啉哌嗪盐酸盐的方法,工艺简单,无萃取、浓缩工序,产品易于纯化,纯度 $\geq 99.5\%$ ,且避免了毒性试剂,对环境污染小,生产成本低,适合工业化生产。本发明的另一种目的是提供一种套用哌嗪生产磷酸哌嗪中间体的方法:该方法无需将哌嗪从母液中分离出来,直接将母液套用于下批次喹啉哌嗪的生产,可提高中间体喹啉哌嗪盐酸盐的收率,减少环境污染,降低生产成本。

[0018] 本发明公开的高纯度喹啉哌嗪盐酸盐制备方法,包括以下步骤:

[0019] (1)将水、无水哌嗪加到反应器中,搅拌,用酸调节pH,继续搅拌,加入4,7-二氯喹啉,加完后继续搅拌反应;

[0020] (2)反应结束后降温,过滤(收集母液,作为下次套用溶媒);

[0021] 其中所述的方法还包括步骤(3)干燥。

[0022] 其中步骤(1)中4,7-二氯喹啉与无水哌嗪的摩尔比为1:3~1:8,优选1:4~1:6。

[0023] 其中步骤(1)中4,7-二氯喹啉与水的重量比为1:1.5~1:3,优选1:2~1:2.5。

[0024] 其中步骤(1)中所述的酸为盐酸,优选浓盐酸。

[0025] 其中步骤(1)中调节pH的范围为6.0~8.0,优选6.5~7.0。

[0026] 其中步骤(1)中调节pH后加热到60℃~100℃。

[0027] 其中步骤(1)中加入4,7-二氯喹啉后反应温度为80℃~100℃,优选90℃~100℃。

[0028] 其中步骤(2)中降温温度为45℃~65℃,优选50℃~60℃

[0029] 本发明套用哌嗪生产磷酸哌嗪中间体喹啉哌嗪盐酸盐的方法,包括以下步骤:

[0030] (1)上批次的全部母液中加入无水哌嗪,搅拌,用酸调节pH,继续搅拌,加入4,7-二氯喹啉,加完后继续搅拌反应;

[0031] (2)反应结束后降温,过滤(收集母液,作为下次套用溶媒);

[0032] 其中所述的方法还包括步骤(3)干燥。

[0033] 其中步骤(1)所述的母液是指无水哌嗪和4,7-二氯喹啉反应过程中产生的,是降温过滤后得到的滤液。

[0034] 其中步骤(1)中4,7-二氯喹啉与无水哌嗪的摩尔比为1:1.5~1:4,优选1:2~1:3。

[0035] 其中步骤(1)中4,7-二氯喹啉与首次制备时4,7-二氯喹啉的重量比为0.9:1~1.1:1,优选1:1。

[0036] 其中步骤(1)中所述的酸为盐酸,优选浓盐酸。

[0037] 其中步骤(1)中调节pH的范围为6.0~8.0,优选6.5~7.0。

[0038] 其中步骤(1)中调节pH后加热到60℃~100℃。

[0039] 其中步骤(1)中加入4,7-二氯喹啉后反应温度为80℃~100℃,优选90℃~100℃。

[0040] 其中步骤(2)中降温温度为45℃~65℃,优选50℃~60℃

[0041] 其中套用次数至多4次。

[0042] 本发明中的首次制备是采用新鲜的溶媒,套用制备是采用无水哌嗪和4,7-二氯喹啉反应过程中产生的,降温过滤后得到的滤液为溶媒。

[0043] 本发明提供的高纯度喹啉哌嗪盐酸盐制备方法,工艺简单,产品易于纯化,纯度 $\geq 99.5\%$ ,且避免了毒性试剂,对环境污染小,生产成本低,适合工业化生产。本发明提供的套用哌嗪生产磷酸哌嗪中间体的方法,无需将哌嗪从母液中分离出来,直接将母液套用于下批次喹啉哌嗪盐酸盐的生产,该方法对环境污染小,生产成本低,提高中间体喹啉哌嗪盐酸盐的收率,降低生产成本。

#### 附图说明

[0044] 图1是实施例1制备的喹啉哌嗪盐酸盐纯度的HPLC图谱。

[0045] 图2是实施例2制备的喹啉哌嗪盐酸盐纯度的HPLC图谱。

[0046] 图3是实施例3制备的喹啉哌嗪盐酸盐纯度的HPLC图谱。

[0047] 图4是实施例4制备的喹啉哌嗪盐酸盐纯度的HPLC图谱。

[0048] 图5是实施例5制备的喹啉哌嗪盐酸盐纯度的HPLC图谱。

[0049] 图6是实施例6制备的喹啉哌嗪盐酸盐纯度的HPLC图谱。

#### 具体实施方式

[0050] 实施例1

[0051] 喹啉哌嗪盐酸盐的制备(首次制备)

[0052] 将水40g、无水哌嗪36g加到三颈瓶中,搅拌,用浓盐酸调节体系pH为6.0,加热至65℃搅拌反应1小时;继续升温至90℃,缓慢加入4,7-二氯喹啉20g,加完后继续升温至95℃搅拌反应,反应5小时;反应结束后降温至45℃,搅拌1小时,并趁热过滤(收集母液,作为套用溶媒),滤饼干燥得喹啉哌嗪盐酸盐26.1g,收率91.0%,纯度99.7%。

[0053] 实施例2

[0054] 喹啉哌嗪盐酸盐的制备(首次制备)

[0055] 将水60g、无水哌嗪52g加到三颈瓶中,搅拌,用30%盐酸调节体系pH为7.0,升温至80℃搅拌30分钟,缓慢加入4,7-二氯喹啉20g,加完后继续搅拌反应,反应5小时;反应结束后降温至60℃,搅拌30分钟,并趁热过滤(收集母液,作为套用溶媒),滤饼干燥得喹啉哌嗪盐酸盐25.9g,收率90.3%,纯度99.6%。

[0056] 实施例3

[0057] 喹啉哌嗪盐酸盐的制备(首次制备)

[0058] 将水80kg、哌嗪150kg加到1000L反应罐,搅拌,用浓盐酸调节体系pH至7.5,加热至 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 搅拌反应1小时;继续升温至 $95 \pm 5^\circ\text{C}$ ,缓慢加入4,7-二氯喹啉100kg,加完后控温 $95 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌反应,反应4~5小时;反应结束后降温至 $60 \pm 5^\circ\text{C}$ ,搅拌1小时,趁热离心(收集母液,作为套用溶媒),滤饼干燥得喹啉哌嗪盐酸盐131kg,收率91.3%,纯度99.6%。

[0059] 实施例4

[0060] 喹啉哌嗪盐酸盐的制备(首次套用制备)

[0061] 向实施例1的全量母液中加入28g无水哌嗪,用35%盐酸调节体系pH为8.0,升温至60℃搅拌30分钟,继续升温至80℃搅拌30分钟,缓慢加入4,7-二氯喹啉22g,加完后继续搅

拌反应,反应5小时;反应结束后降温至45℃,搅拌30分钟,并趁热过滤(收集母液,作为套用溶媒),滤饼干燥得喹啉哌嗪盐酸盐30g,收率95.0%,纯度99.7%。

[0062] 实施例5

[0063] 喹啉哌嗪盐酸盐的制备(首次套用制备)

[0064] 向实施例2的全量母液中加入13.1g无水哌嗪,用浓盐酸调节体系pH为6.5,升温至75℃搅拌30分钟,继续升温至85℃搅拌30分钟,缓慢加入4,7-二氯喹啉20g,加完后升温至95℃,继续搅拌反应,反应4小时;反应结束后降温至60℃,搅拌30分钟,并趁热过滤(收集母液,作为套用溶媒),滤饼干燥得喹啉哌嗪盐酸盐26.9g,收率93.7%,纯度99.6%。

[0065] 实施例6

[0066] 喹啉哌嗪盐酸盐的制备(第四次套用制备)

[0067] 首次制备时4,7-二氯喹啉的量为20g。上批次的全量母液中加入13.1g无水哌嗪,用浓盐酸调节体系pH为7,升温至75℃搅拌30分钟,继续升温至85℃搅拌30分钟,缓慢加入4,7-二氯喹啉20g,加完后升温至95℃,继续搅拌反应,反应4小时;反应结束后降温至60℃,搅拌30分钟,并趁热过滤,滤饼干燥得喹啉哌嗪盐酸盐27.0g,收率94.1%,纯度99.5%。

[0068] 对比实施例1

[0069] 喹啉哌嗪的制备

[0070] 在三颈瓶中,加入4,7-二氯喹啉59.4g、无水哌嗪103.2g,加入丁醇50mL,搅拌,加热升温到110℃反应1h,用薄层色谱(TLC)法跟踪反应进度。待反应完全后,将反应液转移到200mL水中,用浓盐酸调溶液到酸性,过滤,并用二氯甲烷萃取(2×100mL),收集并合并有机层,浓缩回收溶剂;NaOH水溶液调水层到强碱性,使油相与水相分离,用二氯甲烷(2×100mL)萃取水相两次,合并有机层,少量水洗涤,脱水,浓缩得产品喹啉哌嗪66g,纯度为99.3%;收率为88.8%。

[0071] 对比实施例2

[0072] 喹啉哌嗪的制备

[0073] 将哌嗪54g在150ml无水甲醇搅拌,得到澄清溶液。然后将4,7-二氯喹啉50g缓慢地加入该溶液中。将该溶液回流8小时,并冷却至室温。过滤,减压浓缩。用水(150ml)洗涤得到的油,得到固体沉淀。过滤,用水洗涤,干燥,得到53g的喹啉哌嗪,收率84.7%,纯度95.8%。

[0074] 对比实施例3

[0075] 喹啉哌嗪的制备

[0076] 将112g六水哌嗪加入反应瓶中,加热至固体完全熔化,保温60℃,搅拌下缓慢加入30g 4,7-二氯喹啉,继续加热至100℃,搅拌回流6小时。停止加热和搅拌,降温至90℃,保温静置分层。取下层油状物,加入50ml纯化水,加热至80℃,搅拌10分钟后,静置分层,取下层油状物,重复水洗,至pH为7。将油状物重新加入反应瓶中,搅拌下加入浓度为35.8%的浓盐酸以及100g 80℃的纯化水,酸化至pH为3,停止搅拌,过滤。将滤液转移至反应瓶中,温度降至20℃,搅拌下加入浓度为25%的氢氧化钠溶液,碱化至pH为10,静置分层。取下层油状物,加入50ml水,搅拌至物料成固体颗粒,过滤,滤饼用水洗至滤液pH为7,干燥后得到喹啉哌嗪29.8g,收率为79.4%,纯度为93.9%。

[0077] 对比实施例4

[0078] 喹啉哌嗪的制备

[0079] 在反应瓶中加入15g水,15g甲醇,15g 4,7-二氯喹啉,30g无水哌嗪,搅拌加热至70℃,回流反应5h,反应完毕后,冷却至室温,搅拌1h,过滤,将滤液倒入反应瓶中,加水15g,加盐酸调pH为8,复测pH值不变后,再搅拌1小时,过滤。滤饼加入60g水,搅拌,加盐酸溶液调pH为4.5,待固体溶解后,加入活性炭0.15g,升温60℃脱色30分钟,过滤,滤液用30%的氢氧化钠中和,将pH调至8,冷却至室温,搅拌30分钟,过滤,水洗,干燥得喹啉哌嗪15.2g,收率81%,纯度为96.8%。

[0080] 对比实施例5

[0081] 喹啉哌嗪的制备

[0082] 取哌嗪26.1g,加入纯化水400g,搅拌,溶解后加入浓盐酸调节pH为6.5,加入4,7-二氯喹啉20g,升温搅拌4小时,过滤,冷却,加入氢氧化钠调节pH为10,20℃放置析晶,过滤干燥得23g,收率91.9%,纯度97.3%。

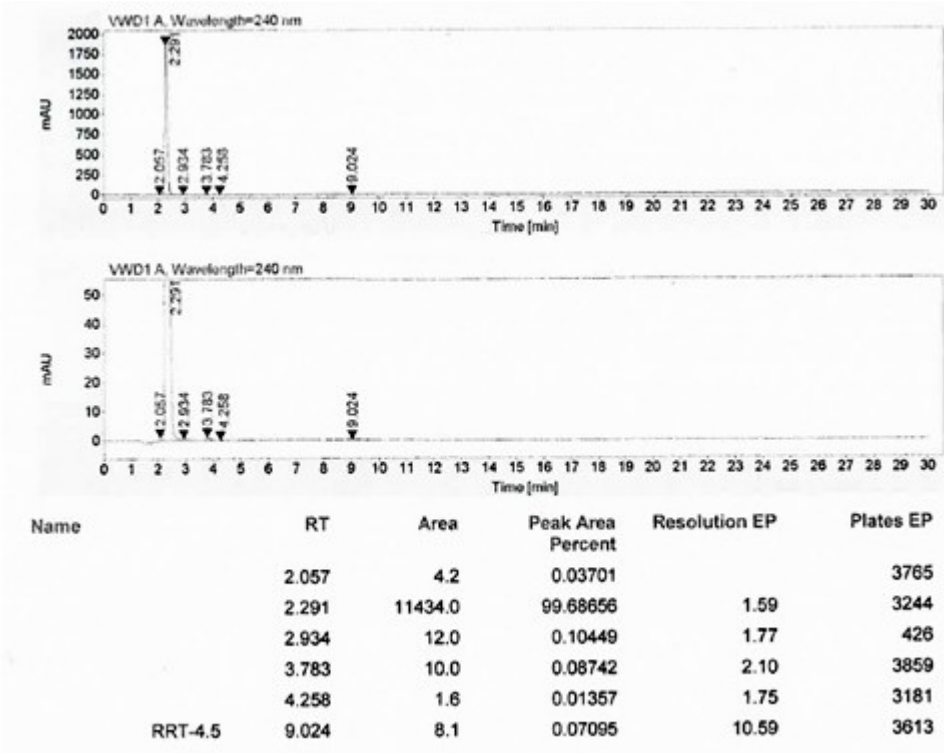


图1

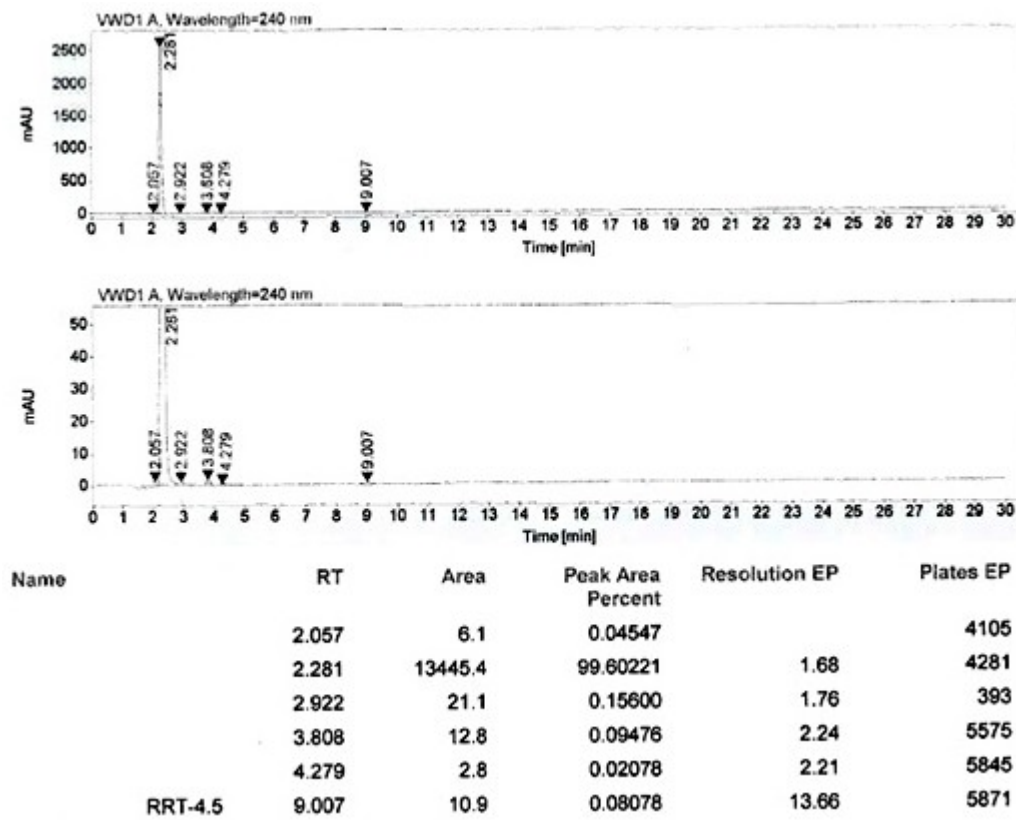


图2

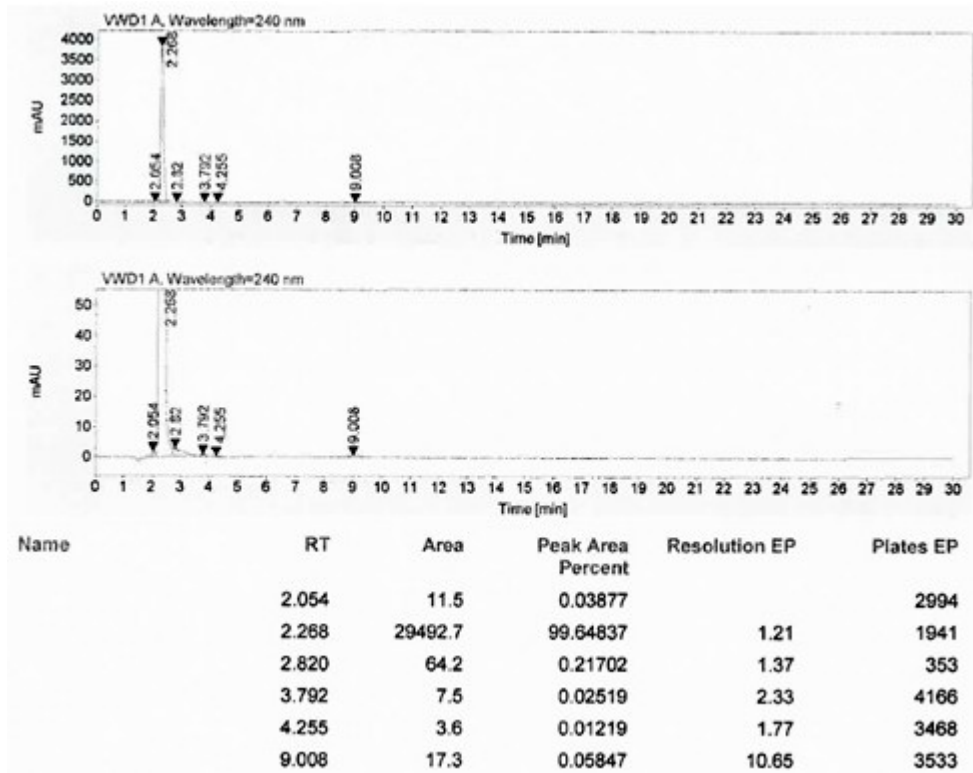


图3

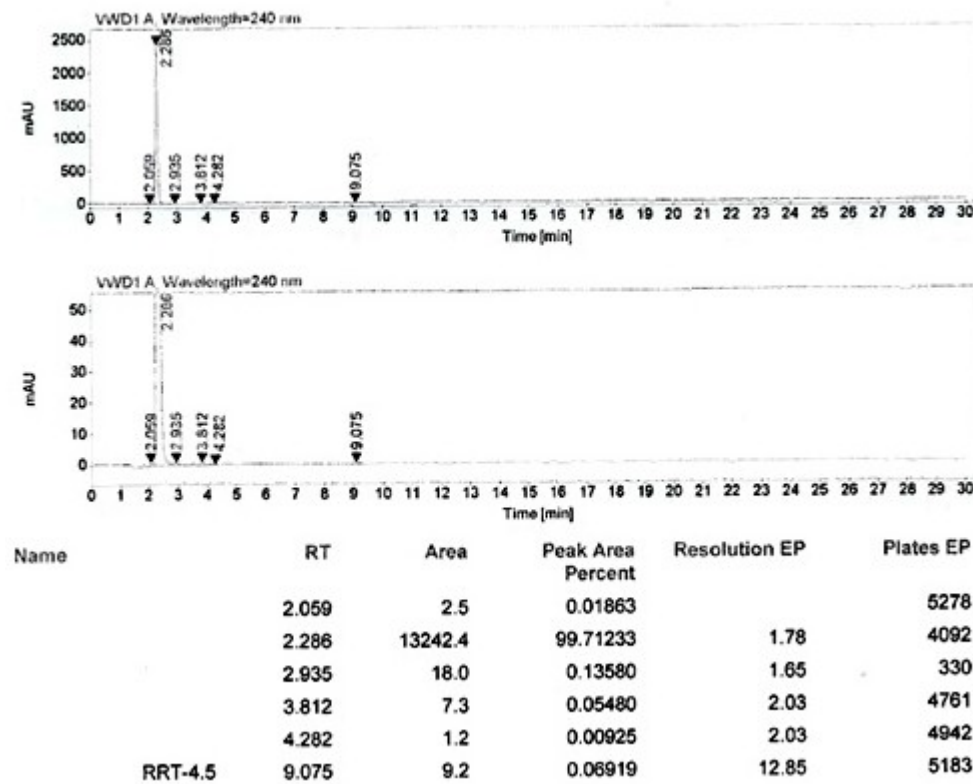


图4

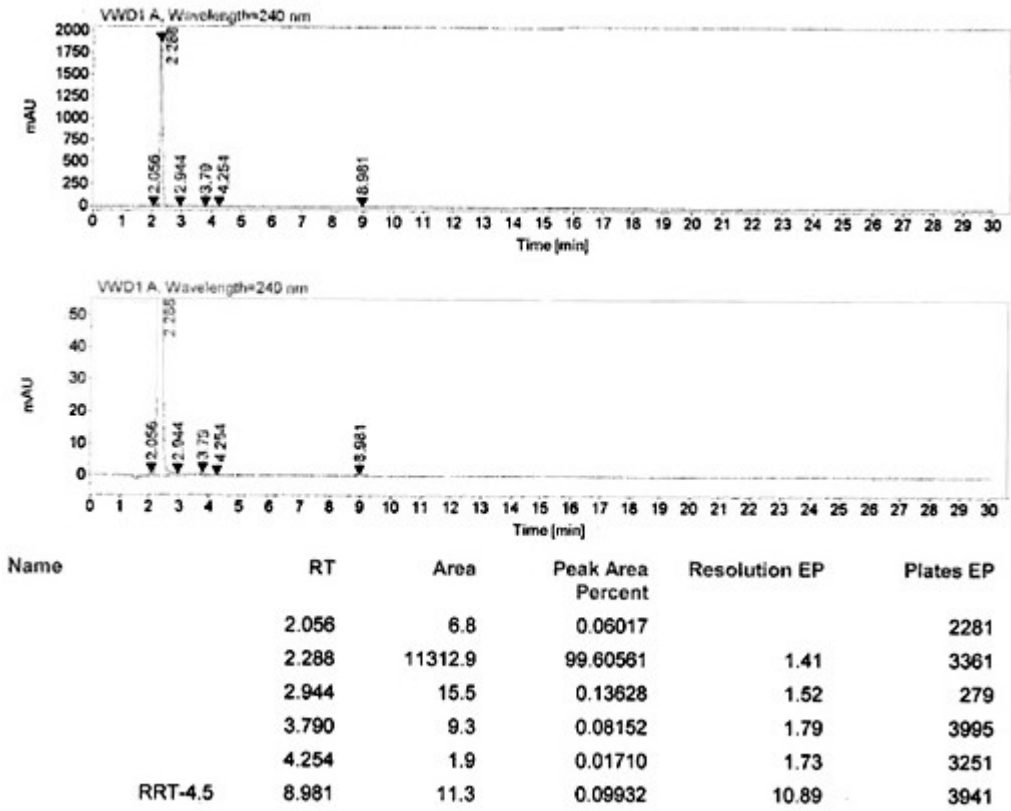


图5

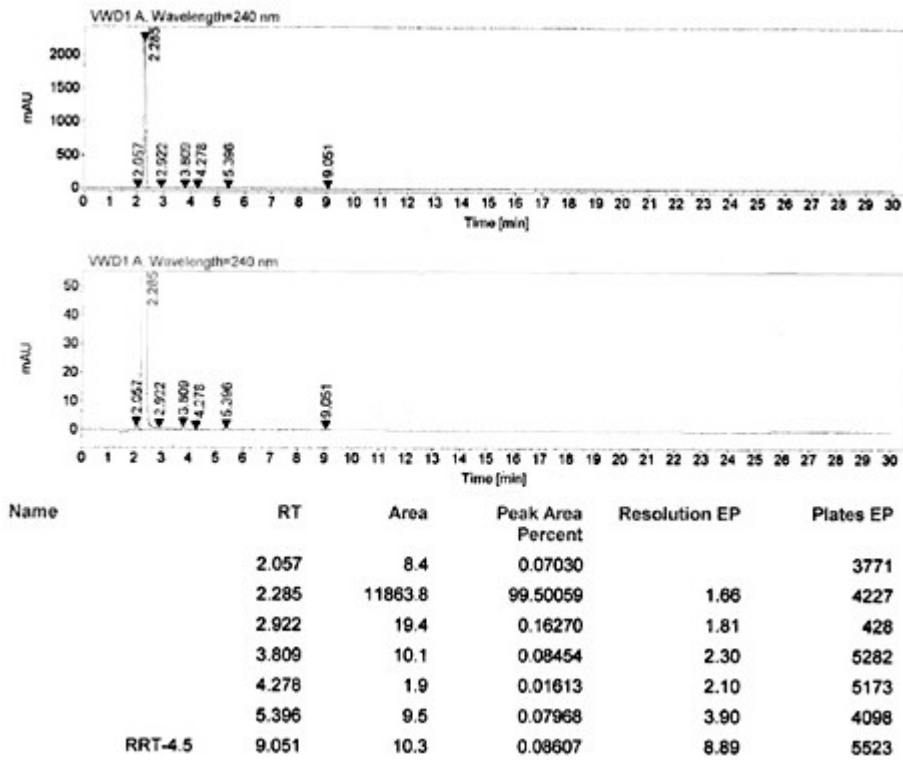


图6