

文章编号:1674-2869(2019)02-0121-04

# 阿那格雷三氯衍生物的合成

蔡泽宇,胡 伟,孟宪华,王正雄\*

湖北省宏源药业科技股份有限公司武汉研发中心,湖北 武汉 430206

**摘 要:**以3,4,5-三氯苯胺为起始物料,经过桑德迈尔反应,氧化开环,还原反应,烷基化反应,环合反应得到阿那格雷三氯衍生物。桑德迈尔反应中,反应温度控制在70~80℃范围内,4,5,6-三氯靛红收率为79.7%;氧化开环中,反应温度保持50℃,在6 mol/L氢氧化钠水溶液中滴加过氧化氢,6-氨基-2,3,4-三氯苯甲酸收率64.4%;环合反应时,用氯甲脒盐酸盐替代溴化氰作为环合剂,避免剧毒物对人体的伤害。得到化合物及中间体经过质谱、核磁共振氢谱等分析手段进行了表征,波谱数据与化合物结构吻合。合成阿那格雷三氯衍生物的方法步骤少、收率高,具有良好的应用前景。

**关键词:**阿那格雷;三氯衍生物;合成

中图分类号:O624.6;O621.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2019.02.004

## Synthesis of Anagrelide Trichloro Derivative

CAI Zeyu, HU Wei, MENG Xianhua, WANG Zhengxiong\*

Wuhan R&D Center, Hubei Hongyuan Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Wuhan 430206, China

**Abstract:** Starting from 3, 4, 5-trichloroaniline, an anagrelide trichloroderivative was synthesized via 5 sequential reaction steps including Sandmeyer reaction, oxidative ring-opening, reduction, alkylation, and cyclization reactions. The reaction temperature was adjusted in the range of 70–80 °C in the Sandmeyer reaction, and the yield of 4, 5, 6-trichloroindigo reached 79.7%. In the oxidative ring-opening process, concentrated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution was added drop by drop into a 6 mol/L NaOH aqueous solution at a constant temperature of 50 °C, and the yield of 6-amino-2, 3, 4-trichloro-benzoic acid was 64.4%. In the cyclization reaction, chloroformamidinehydrochloride was employed as the cyclizing agent instead of the highly toxic cyanogen bromide. The overall products and intermediates in each reaction step were characterized using mass spectroscopy and <sup>1</sup>HNMR spectroscopy, and the results are in good agreement with the corresponding molecular structures. This study provides a novel method to synthesize an anagrelide trichloroderivative with relatively less steps and high yield, thus showing a good prospect for industrial application.

**Keywords:** anagrelide; trichloroderivative; synthesis

盐酸阿那格雷由美国罗伯茨公司研发,1997年首次在美国上市,商品名 Agrylin<sup>®</sup>,中文名安归宁<sup>®</sup>,是美国食品与药品监督管理局(FDA)批准的唯一一个针对原发性血小板增多症的药物<sup>[1-2]</sup>,在美国和欧盟均作为孤儿药申报<sup>[3]</sup>,目前在中国暂未上市。阿那格雷三氯衍生物(结构式见图1)是

盐酸阿那格雷美国药典标准和欧洲药典标准中的主要杂质之一,其化学名为6,7,8-三氯-1,5-二氢咪唑[2,1-b]喹啉-2(3H)-酮。

阿那格雷三氯衍生物的制备方法国内鲜有文献报道,为研究此化合物的具体合成过程,在参考盐酸阿那格雷的合成<sup>[4-5]</sup>及其类似物的合成方

收稿日期:2018-11-23

作者简介:蔡泽宇,硕士,高级工程师。E-mail:caizy729@126.com

\*通讯作者:王正雄,硕士,高级工程师。E-mail:1127109276@qq.com

引文格式:蔡泽宇,胡伟,孟宪华,等.阿那格雷三氯衍生物的合成[J].武汉工程大学学报,2019,41(2):121-124.

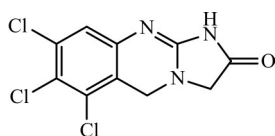


图1 阿那格雷三氯衍生物的结构式

Fig. 1 Structure of anagrelide trichloro derivative

法<sup>[6-7]</sup>基础上,研究出合成阿那格雷三氯衍生物的方法(图2)。三氯衍生物作为盐酸阿那格雷重要的杂质,对其进行深入研究于盐酸阿那格雷的开发具有重大的意义,可为盐酸阿那格雷质量研究提供杂质对照品,保障该药品品质。

阿那格雷三氯衍生物的合成是以3,4,5-三氯苯胺为起始原料,与水合氯醛、盐酸羟胺在无水硫酸钠、浓盐酸作用下缩合成*N*-(脲基乙酰)-3,4,5-三氯苯胺,再在浓硫酸作用下环合得到4,5,6-三氯靛红<sup>[8-10]</sup>;4,5,6-三氯靛红在氢氧化钠水溶液、过氧化氢作用下开环氧化成6-氨基-2,3,4-三氯苯甲酸<sup>[10-11]</sup>,其在氢化铝锂作用下还原成6-氨基-2,3,4-三氯苄醇<sup>[12-14]</sup>;6-氨基-2,3,4-三氯苄醇在氯化亚砷作用下进行氯化反应,所得氯代产物再和甘氨酸甲酯盐酸盐缩合成*N*-(6-氨基-2,3,4-三氯苄基)甘氨酸甲酯<sup>[15]</sup>;最后与氯甲脒盐酸盐在*N,N*-二异丙基乙胺作用下得到目标产物<sup>[16]</sup>。总收率为14.5%(以3,4,5-三氯苯胺计)。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与化学试剂

Bruker AV 400型核磁共振仪(DMSO-d<sub>6</sub>为溶剂,TMS为内标);Agilent Technologies 6200系列质谱仪;WRS-3型熔点仪(上海仪电)。

所用试剂均为分析纯或化学纯,均为阿拉丁公司或国药化学试剂有限公司生产。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 *N*-(脲基乙酰)-3,4,5-三氯苯胺的合成** 将3,4,5-三氯苯胺(5.00 g, 21 mmol)、水合氯醛(4.50 g, 27 mmol)、无水硫酸钠(6.50 g, 46 mmol)、盐酸羟胺(5.50 g, 79 mmol)、浓盐酸(2 mL)和水(150 mL)依次投入到500 mL三口瓶中,搅拌升温至内温为70~80℃,保温反应2~3 h。反应结束后,反应液降温至0℃,过滤,适量水洗涤滤饼,60℃鼓风干燥滤饼,得到灰色固体*N*-(脲基乙酰)-3,4,5-三氯苯胺(4.70 g, 收率83.5%)。LC/MS(*m/z*) [ES-API]: 266.9[M+1]<sup>+</sup>, 269.0[M+3]<sup>+</sup>, 271.0[M+5]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ: 7.63(s, 1H), 8.02(s, 2H), 10.60(s, 1H), 12.39(s, 1H)。

**1.2.2 4,5,6-三氯靛红的合成** 向100 mL三口瓶中加入浓硫酸(18 mL),搅拌加热至反应液温度为70~80℃,在搅拌情况下分批次向其中加入*N*-(脲基乙酰)-3,4,5-三氯苯胺(4.70 g, 17.67 mmol),加毕,保持内温70~80℃反应1~2 h。反应结束后,反应液降温至室温,然后将反应液缓慢倒入至2 L搅拌的冰水混合液中,倒完后继续搅拌30 min,过滤,水洗滤饼,滤饼60℃鼓风干燥,得到红褐色固体4,5,6-三氯靛红(4.20 g, 收率95.5%)。LC/MS(*m/z*) [ES-API]: 250.0[M+1]<sup>+</sup>, 251.8[M+3]<sup>+</sup>, 254.0[M+5]<sup>+</sup>。

**1.2.3 6-氨基-2,3,4-三氯苯甲酸的合成** 将4,5,6-三氯靛红(4.20 g, 16.88 mmol)溶解于6 mol/L氢氧化钠水溶液(25.3 mL, 151.92 mmol)中,并将此混合液加热至内温50℃左右,保温情况下,向其中

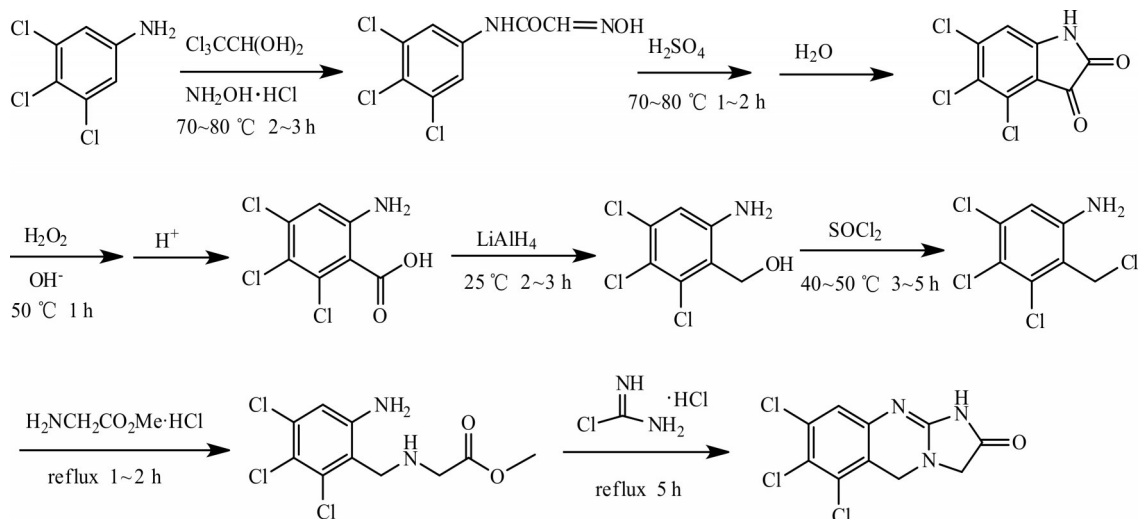


图2 阿那格雷三氯衍生物的合成工艺

Fig. 2 Synthesis process of anagrelide trichloro derivative

加入体积分数 30%过氧化氢(4.28 g, 33.76 mmol), 保温反应 1 h。反应结束后降温至室温,并用浓盐酸调节至中性,过滤,水洗滤饼,滤饼 60 ℃鼓风干燥,得到黄棕色固体 6-氨基-2,3,4-三氯苯甲酸(2.60 g, 收率 64.4%)。LC/MS (m/s) [ES-API]: 222.0 [M+1-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 223.9 [M+3-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 226.0 [M+5-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 240.0 [M+1]<sup>+</sup>, 242.0 [M+3]<sup>+</sup>, 244.0 [M+5]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO + D<sub>2</sub>O) δ: 6.93 (s, 1H)。

1.2.4 6-氨基-2,3,4-三氯苄醇的合成 氮气保护,在 0 ℃下,向氢化锂铝(1.19 g, 31.39 mmol)的四氢呋喃(40 mL)溶液中滴加 6-氨基-2,3,4-三氯苯甲酸(2.50 g, 10.46 mmol)的四氢呋喃(80 mL)溶液,滴加完毕后 25 ℃反应 2~3 h。反应完后,向反应液中滴加水(1.2 mL)和质量分数 5%氢氧化钠水溶液(1.2 mL),过滤,乙酸乙酯洗涤滤饼,滤液用水和饱和食盐水各洗涤 1 次,无水硫酸镁干燥有机相,过滤,滤液减压浓缩至干,得到浅黄色固体 6-氨基-2,3,4-三氯苄醇(1.50 g, 收率 63.7%)。LC/MS (m/s): 207.9 [M+1-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 209.9 [M+3-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 211.9 [M+5-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

1.2.5 *N*-(6-氨基-2,3,4-三氯苯甲基)甘氨酸甲酯的合成 向单口瓶中加入 6-氨基-2,3,4-三氯苄醇(1.50 g, 6.67 mmol)和苯(35 mL),搅拌溶液,并缓慢向其中加入氯化亚砷(1.90 g, 15.97 mmol),加热至 40~50 ℃并反应 3~5 h,减压浓缩反应液;所得浓缩液用苯(70 mL)溶解,并将其滴入至甘氨酸甲酯盐酸盐(2.25 g、25 mmol)、三乙胺(2.70 g、26.7 mmol)和苯(20 mL)的混合溶液中,回流反应 1~2 h,降温至 10 ℃,过滤,苯洗涤滤饼,滤液用水洗涤 2 次,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩至干,得到浅黄色固体 *N*-(6-氨基-2,3,4-三氯苯甲基)甘氨酸甲酯(1.20 g, 收率 60.7%)。LC/MS (m/s) [ES-API]: 297.0 [M+1]<sup>+</sup>, 299.0 [M+3]<sup>+</sup>, 301.0 [M+5]<sup>+</sup>。

1.2.6 阿那格雷三氯衍生物的合成 将 *N*-(6-氨基-2,3,4-三氯苯甲基)甘氨酸甲酯(1.20 g, 4.05 mmol)和乙腈(30 mL)加入至反应瓶中,搅拌溶解,再加入氯甲脒盐酸盐(0.70 g, 6.08 mmol),加热至 40 ℃,加入乙酸(1.3 mL),升温至回流并反应 5 h;反应完后,降温至 55 ℃,滴加 *N,N*-二异丙基乙胺(2.5 mL, 14.32 mmol),滴加完毕后升温至回流并反应 75 min;反应完毕后降温至 50 ℃,加入水(9 mL),保温反应 1 h,过滤,用水和乙醇洗涤滤饼,滤饼 40 ℃鼓风干燥得到类白色固体阿那格雷

三氯衍生物(0.81 g, 收率 73.0%)。mp: > 340 ℃; LC/MS (m/s) [ES-API]: 290.0 [M+1]<sup>+</sup>, 292.0 [M+3]<sup>+</sup>, 294.0 [M+5]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 4.14 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.33 (s, 1H)。

2 结果与讨论

4,5,6-三氯靛红的合成符合桑德迈尔靛红合成的反应机理,其主要关注点在于 *N*-(脞基乙酰)-3,4,5-三氯苯胺与 4,5,6-三氯靛红的合成过程中温度的控制,温度过低会导致反应收率很低,而温度过高则会使产物出现碳化现象,实验研究发现,该步骤需要控制反应温度在 70~80 ℃较为合理,4,5,6-三氯靛红收率为 79.7% (以 3,4,5-三氯苯胺计)。4,5,6-三氯靛红氧化开环得到 6-氨基-2,3,4-三氯苯甲酸的过程中,氢氧化钠水溶液的摩尔浓度需控制在 6 mol/L 和反应温度为 50 ℃,氢氧化钠水溶液的浓度过低或温度太低则导致反应产物 6-氨基-2,3,4-三氯苯甲酸纯度不够,且收率也较低;向 4,5,6-三氯靛红的氢氧化钠溶液中滴加过氧化氢时需要控制内温在 50 ℃左右以及反应结束后需要调节 pH 值至中性,因为温度过低或 pH 值不合适,收率都偏低。阿那格雷三氯衍生物的合成参考了氯甲脒盐酸盐作为环合剂合成阿那格雷的方法,其优点在于避免使用剧毒物溴化氰,有利于操作安全和人员防护。

3 结 语

本研究提出阿那格雷三氯衍生物的合成方法具有步骤少,收率高特点(总收率 14.5%,以 3,4,5-三氯苯胺计),且合成工艺与盐酸阿那格雷的制备相似性较大,适用于在研究盐酸阿那格雷的同时制备阿那格雷三氯衍生物,用于其质量研究,具有良好的应用前景。

参考文献:

[1] 康影,王瑞,孙铁民. 血小板凝聚抑制剂阿那格雷的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(2): 51-52.  
[2] 倪洪斌. 血小板凝聚抑制剂阿那格雷的合成研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2006.  
[3] SARMA A, MCLORNAN D P, HARRISON C N. Spotlight on anagrelide hydrochloride for the treatment of essential thrombocythemia [J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017(7): 11-23.  
[4] JENKS T A, BEVERUNG W N, PARTYKA R A. Preparation of 6, 7-dichloro-1, 5-dihydroimidazo (2, 1-b) -quinazolin-2 (3H) -one: CA, 1137474A [P].

- 1982-12-14.
- [5] LANG P C, SPENCER R P, YE H W L, et al. Method for the manufacture of anagrelide: WO, 200208228A2 [P]. 2002-01-31.
- [6] 伯纳德·戈尔德. 阿那格雷和类似物的制备方法: 中国, 102256981A [P]. 2011-11-23.
- [7] 保罗·麦基. 用于制备阿那格雷及其类似物的方法: 中国, 103180323A [P]. 2013-06-26.
- [8] STEPHEN E W, TED M B, JOHN A, et al. Design of thymidylate synthase inhibitors using protein crystal structures: the synthesis and biological evaluation of a novel class of 5-substituted quinazolinones [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, 36(6): 733-746.
- [9] 宁树一, 魏凯, 张华. 一种用于工业化放大生产盐酸阿那格雷原料药的制备方法: 中国, 102757434A [P]. 2012-10-31.
- [10] SUI X C, JOHN F W, ECKARD W. Glycine receptor antagonist pharmacophore: US, 5597922A [P]. 1997-01-28.
- [11] SADLER P W, REGINALD L W. Synthesis and absorption spectra of the symmetrical chloroindigos [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1956, 78(6): 1251-1255.
- [12] YOSHIHIRO I, AYAKA M, TORU N, et al. Synthesis of quinolinomorphin derivatives as highly selective  $\delta$  opioid receptor ligands [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 20(19): 5810-5831.
- [13] ANTONI T S, JOSEP M, ADRIANA P, et al. Synthesis of new benzoxazinone derivatives as neuropeptide Y5 antagonists for the treatment of obesity [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(6): 2080-2092.
- [14] PHILIP C L, TOMS R. 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazoline, its method of making and using and pharmaceutical compositions thereof: US, 6194420B1 [P]. 2001-02-27.
- [15] THOMAS A J, LIVERPOOL N Y, WARREN N B, et al. Alkyl 5, 6-dichloro-3, 4-dihydro-2 (1H) -iminoquinazoline-3-acetate hydrohalides: US, 4146718A [P]. 1979-03-27.
- [16] GIELING R G, LINDEN J B, VERKERK P R, et al. Process for making anagrelide: WO, 2014139572A1 [P]. 2014-09-18.

本文编辑: 张 瑞



(上接第120页)

- [12] CHEN X R, JI L D, ZHOU Y K, et al. Electrochemical enhancement of long alkyl-chained surfactants for sensitive determination of tetrabromobisphenol A [J]. *Electrochimica Acta*, 2016, 190: 490-494.
- [13] ZHAO Q, ZHANG K, YU G X, et al. Facile electrochemical determination of tetrabromobisphenol A based on modified glassy carbon electrode [J]. *Talanta*, 2016, 151: 209-216.
- [14] WANG Y Y, LIU G S, HOU X D, et al. Assembling gold nanorods on a poly-cysteine modified glassy carbon electrode strongly enhance the electrochemical response to tetrabromobisphenol A [J]. *Microchimica Acta*, 2016, 183: 689-696.
- [15] YAN L, YU R B, CHEN J, et al. Template-free hydrothermal synthesis of CeO<sub>2</sub> nano-octahedrons and nanorods: investigation of the morphology evolution [J]. *Crystal Growth & Design*, 2008, 8(5): 1474-1477.
- [16] ANEGGI E, WIATER D, LEITENBURG C D, et al. Shape-dependent activity of ceria in soot combustion [J]. *ACS Catalysis*, 2014, 4(1): 172-181.
- [17] SI R, FLYTZANI-STEPANOPOULOS M. Shape and crystal-plane effects of nanoscale ceria on the activity of Au-CeO<sub>2</sub> catalysts for the water-gas shift reaction [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, 47(15): 2884-2887.
- [18] DANG Y, CUI R R, WANG X J, et al. The construction of an electrochemical sensing interface based on nano-CeO<sub>2</sub> cubes for highly sensitive detection of bisphenol A [J]. *New Journal of Chemistry*, 2018, 42: 13856.
- [19] LI Z, YUE Y H, HAO Y J, et al. A glassy carbon electrode modified with cerium phosphate nanotubes for the simultaneous determination of hydroquinone, catechol and resorcinol [J]. *Microchimica Acta*, 2018, 185(4): 215.

本文编辑: 张 瑞