盐酸卡利拉嗪有关物质的合成

周　果[1,2,3]，万　欣[1,2,3]，黄时光[1,2,3]，张子学[1,2,3]，王　冠[1,2,3]*

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203；3. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203）

摘要：为更好地控制盐酸卡利拉嗪原料药质量，制备了 3 个有关物质，即（1*R*,4*R*）-4-[2-[4-(2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］-环己胺（有关物质 A）、4-(2,3- 二氯苯基）-*N*-［(1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］环己基］哌嗪 -1- 甲酰胺（有关物质 B）、1-［(1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］环己基］-3- 甲基脲（有关物质 C）。上述有关物质结构均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证，其中有关物质 B 的合成为首次报道。

关键词：卡利拉嗪；精神分裂症；有关物质；合成；质量控制

中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.41　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)06-0656-04

引用：周　果, 万　欣, 黄时光, 等. 盐酸卡利拉嗪有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(6): 656-659. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.06.005

Synthesis of the Related Substances of Cariprazine Hydrochloride

ZHOU Guo[1,2,3], WAN Xin[1,2,3], HUANG Shiguang[1,2,3], ZHANG Zixue[1,2,3], WANG Guan[1,2,3]*

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: To better control the quality of cariprazine hydrochloride, three related substances were synthesized, namely (1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl]cyclohexanamine (related substance A), 4-(2,3-dichlorophenyl)-*N*-[(1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl]cyclohexyl]piperazine-1-carboxamide (related substance B), and 1-[(1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl]cyclohexyl]-3-methylurea (related substance C). All the above compounds were structurally confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and HRMS. Among them, the synthesis of related substance B was reported for the first time.

Key Words: cariprazine; schizophrenia; related substance; synthesis; quality control

盐酸卡利拉嗪（cariprazine，**1**），化学名为 *N*-[(1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3- 二氯苯基）-1- 哌嗪基］乙基］-环己基］-*N*,*N*- 二甲基脲盐酸盐，由美国森林实验室（Forest Lab）研发，是一种非典型抗精神病药，属于多巴胺 D_2、D_3 受体部分激动药[1]。2015 年 9 月，**1** 经美国 FDA 批准上市，商品名为 Vraylar®，用于治疗精神分裂症及双相障碍成人患者。

目前，**1** 的合成方法已有较多报道[2-8]。其中，如图 1 所示的合成路线总收率高、反应温和、操作简单，适合工业化生产。以 2-[(1*R*,4*R*)-4- 氨基环己基］乙酸乙酯盐酸盐（**2**）为起始原料，与二甲基氨基甲酰氯（**3**）经亲核取代反应，得 2-[(1*R*,4*R*)-4-[(二甲基氨基甲酰基)- 氨基］环己基］乙酸乙酯（**4**）。**4** 在 THF 中经硼氢化钠还原得 *N*-[(1*R*,4*R*)-4-(2- 羟乙基）环己基］-*N*,*N*- 二甲基脲（**5**）。**5** 与对甲苯磺酰氯经磺酰化反应，得 2-[(1*R*,4*R*)-4-(3,3- 二甲基脲基）环己基］乙基 -4- 甲基苯磺酸酯（**6**）。**6** 与 1-(2,3- 二氯苯基）哌嗪（**7**）经亲核取代反应，得 *N*-[(1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3- 二氯苯基）-1- 哌嗪基］乙基］环己基］-*N*,*N*- 二甲基脲（**8**）。**8** 在甲醇水溶液中与盐酸成盐，得目标产物 **1**。总收率 62.48%，纯

收稿日期：2026-02-28

作者简介：周　果，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：王　冠，博士，研究员，从事创新药物及合成工艺的研究。

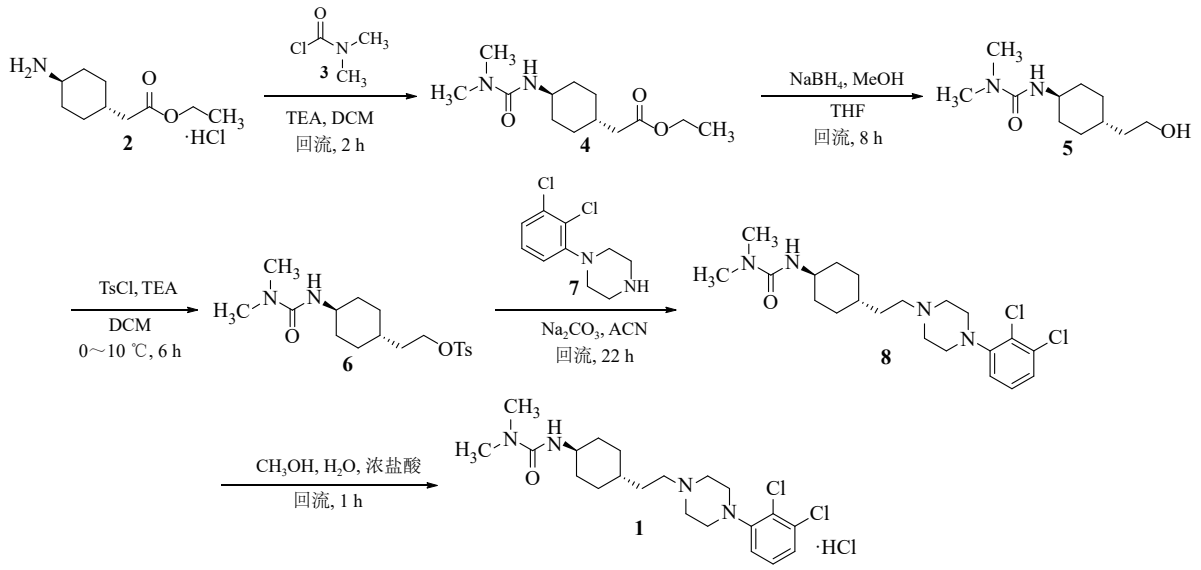


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

度 99.80%[6]。

目前，**1** 未被 ChP 2025 年版和 USP 2025 年版收录。文献[9-11]报道 **1** 的相关杂质共有 27 个，其中工艺杂质 22 个，降解杂质 5 个。本研究根据 **1** 的合成路线（图 1），制备了 3 个关键有关物质（A、B、C，图 2），作为 **1** 质量控制研究的对照品。

有关物质 A，化学名为（1*R*,4*R*）-4-[2-[4-（2,3-二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］环己胺，其合成方法已有文献[8]报道，以 2-[（1*R*,4*R*）-4-[（叔丁氧羰基）-氨基］环己基］乙酸乙酯为原料，经 3 步反应制得（1*R*,4*R*）- 叔丁基 -*N*-4-[[4-（2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］甲基］环己基氨基甲酸酯，再脱除 Boc 保护基获得有关物质 A。有关物质 A 可能由中间体 **8** 在酸性条件下水解产生，且在工艺质控中被检出。本研究设计以 **8** 为起始物料，在盐酸中回流，直接降解得有关物质 A，收率 90.20%，纯度 99.21%。产物经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 结构确证。

有关物质 B，化学名为 4-（2,3- 二氯苯基）-*N*-[（1*R*,4*R*）-4-[2-[4-（2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］环己基］哌嗪 -1- 甲酰胺，可能是在化合物 **6** 和 **7** 反应制备 **8** 的过程中产生，且在后处理过程中极难除去，其残留量直接影响产品质量，需严格质控。本研究设计以有关物质 A 为起始原料，与 *N*,*N*'-羰基二咪唑（*N*,*N*'-carbonyldiimidazole，CDI）经缩合反应得 *N*-[（1*R*,4*R*）-4-[2-[4-（2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］环己基］-1*H*- 咪唑 -1- 甲酰胺（**9**），该中间体无需分离提纯，在 4- 二甲基氨基吡啶（4-dimethylaminopyridine，DMAP）催化下，直接与 **7** 经亲核反应得有关物质 B。该路线总收率 64.80%（以有关物质 A 计），纯度 99.33%。产物经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 结构确证。

有关物质 C，化学名为 1-[（1*R*,4*R*）-4-[2-[4-（2,3-二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］环己基］-3- 甲基脲，可能是起始原料 **3** 中混有甲胺基甲酰氯而引入了单甲基杂质，再经过 **1** 的合成路线进行杂质传递，最终生成。文献[12]已报道了有关物质 C 的合成方法：以有关物质 A 为起始物料，与甲胺基甲酰氯反应，最终经柱色谱分离、纯化得到，收率仅 49.23%。本文在此基础上，在室温制备了有关物质 C 粗品，后处理中革除柱色谱操作，经淬灭、萃取、乙酸乙酯浆洗，得高纯度有关物质 C，收率 84.82%，纯度 99.06%。结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证。

实验部分

（1*R*,4*R*）-4-[2-[4-（2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］-乙基］环己胺（有关物质 A）

将化合物 **8**（1.00 g，2.34 mmol，参考文献[6]制备）、水（10.00 g）、浓盐酸（585 μL）加至 25 mL 反

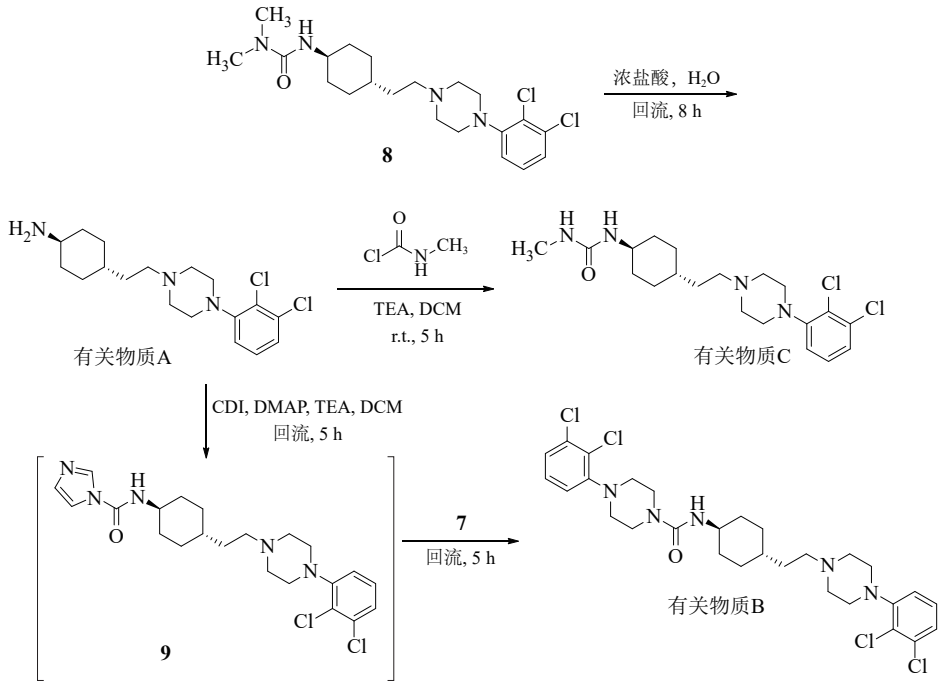


图 2　有关物质 A、B 和 C 的合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of Related Substances A, B and C

应瓶中，搅拌 0.5 h，加热至 100 ℃回流反应 8 h，TLC［展开剂 DCM 和甲醇（体积比 10 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至室温，用 DCM（10 mL×2）萃取，水相用 20％氢氧化钠溶液调至 pH 12 ～ 14，搅拌 1 h 后过滤，滤饼用水（10 mL）洗涤后，于 60 ℃鼓风干燥得白色固体，即有关物质 A（0.75 g，90.20％）。mp 223.3 ～ 224.0 ℃（文献[8]：118.7 ～ 120.3 ℃）。纯度 99.21％［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 20 mmol/L 磷酸氢二钾溶液（用磷酸调至 pH 4.0），B 为乙腈，梯度洗脱（0—35 min，A 85％—60 ％；35—45 min，A 60 ％ —30 ％；45—52 min，A 30％；52—53 min，A 30％—85％；53—60 min，A 85％）；检测波长 210 nm；柱温 25 ℃；流速 1 mL/min。**1** 的保留时间为 33.8 min，有关物质 A 的保留时间为 18.8 min］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.11 ～ 7.22（m, 2H）, 6.95（ddd, *J*=2.5、7.0、11.4 Hz, 1H）, 3.51（d, *J*=15.7 Hz, 4H）, 3.16 ～ 2.96（m, 5H）, 2.64（s, 2H）, 2.41 ～ 2.47（m, 1H）, 2.04（d, *J*=7.2 Hz, 1H）, 1.67（s, 5H）, 1.46（dt, *J*=6.6、11.5 Hz, 1H）, 1.20 ～ 1.36（m, 3H）, 1.04 ～ 1.19（m, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, MeOD+$CDCl_3$）δ: 150.86, 133.85, 127.55, 127.27, 124.72, 118.63, 56.35, 53.18, 50.74, 50.31, 34.91, 32.93, 31.13, 31.01。HRMS（*m/z*）: 356.165 6［M+H］$^+$。

4-（2,3- 二氯苯基）-*N*-［（1*R*,4*R*）-4-［2-［4-（2,3- 二氯苯基）哌嗪 -1- 基］乙基］环己基］哌嗪 -1- 甲酰胺（有关物质 B）

将有关物质 A（0.15 g，0.42 mmol）、DCM（5 mL）、CDI（0.06 g，0.38 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、三乙胺（0.09 g，0.84 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）和 DMAP（2.57 mg，0.02 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）加至 25 mL 反应瓶中，升温至 40 ℃回流反应 5 h。反应完毕，加入化合物 **7**（0.10 g，0.42 mmol，南京康满林化工实业有限公司），升温至 40 ℃回流反应 5 h，TLC［展开剂 DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至室温，加入水（5 mL）搅拌 10 min，静置分层，有机相用 5％盐酸（5 mL×2）洗涤后减压浓缩，向剩余物中加入乙酸乙酯（10 mL），室温搅拌 1 h 后过滤，滤饼于 50 ℃鼓风干燥 2 h，得

白色固体，即有关物质 B(23.57 mg，64.80 %)。mp 194.0 ～ 195.1 ℃。纯度 99.33 %（HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，保留时间为 41.3 min)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10 ～ 7.21 (m, 4H), 6.95 (ddd, *J*=2.5、7.0、11.4 Hz, 2H), 3.53 (t, *J*=5.0 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 3.02 (t, *J*=5.0 Hz, 4H), 2.64 (s, 2H), 2.48 ～ 2.40 (m, 2H), 2.04 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.80 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 1.46 (dt, *J*=6.6、11.5 Hz, 2H), 1.28 (dd, *J*=4.3、10.5 Hz, 3H), 1.07 ～ 1.14 (m, 3H)；^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 157.29, 150.98, 134.15, 127.82, 127.58, 124.70, 118.73, 77.48, 77.16, 76.84, 56.78, 53.52, 51.42, 51.26, 50.98, 35.78, 34.01, 33.98, 32.19, 0.13。HRMS (*m*/*z*): 614.179 1 [M+H]$^+$。

1-[(1*R*,4*R*)-4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-甲基脲（有关物质 C）

将有关物质 A (0.50 g, 1.40 mmol)、DCM (10 mL)、三乙胺 (0.28 g，2.81 mmol) 加至 25 mL 单口瓶中，控温 0 ～ 10 ℃，滴加甲胺基甲酰氯 (0.20 g，2.10 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）的 DCM 溶液 (5 mL)。滴毕，室温搅拌反应 5 h，TLC（展开剂条件同有关物质 B) 跟踪反应。加入水 (5 mL)，搅拌 0.5 h，静置分层；有机相依次用 5 % 盐酸 (10 mL)、饱和氯化钠溶液 (15 mL) 洗涤，减压浓缩后，向剩余物中加入乙酸乙酯 (10 mL)，室温搅拌 2 h。抽滤，滤饼于 50 ℃鼓风干燥 2 h，得类白色固体，即有关物质 C (0.49 g，84.82 %)。mp 225.0 ～ 225.8 ℃。纯度 99.06 %（HPLC 条件同有关物质 A，保留时间为 29.7 min)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ: 7.07 ～ 7.11 (m, 2H), 6.92 (q, *J*=4.4 Hz, 1 H), 4.28 (s, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.37 ～ 2.43 (m, 2H), 1.86 ～ 1.91 (m, 2H), 1.72 (dd, *J*=8.6、4.3 Hz, 2H), 1.39 (dt, *J*=11.6、6.8 Hz, 2H), 1.14 ～ 1.21 (m, 2H), 0.98 ～ 1.05 (m, 4H)。^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ: 159.48, 150.71, 133.75, 127.39, 127.18, 124.60, 118.50, 77.37, 77.16, 76.94, 56.49, 53.03, 50.56, 48.92, 35.40, 33.29, 31.80, 26.15。HRMS (*m*/*z*): 413.187 6 [M+H]$^+$。

参考文献：

[1] SHEN Y, MCCORVY J D, MARTINI M L, *et al*. D_2 dopamine receptor G protein-biased partial agonists based on cariprazine [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(9): 4755-4771.

[2] FARKAS E, SÁTORHELYI P, SZAKÁCS Z, *et al*. Transaminase-catalysis to produce *trans*-4-substituted cyclohexane-1-amines including a key intermediate towards cariprazine [J]. *Commun Chem*, 2024, **7**(1): 86.

[3] WANG J H, WANG S C, WEI Z H, *et al*. Synchronous recognition of amines in oxidative carbonylation toward unsymmetrical ureas [J]. *Science*, 2024, **386**(6723): 776-782.

[4] BHOSLE S D, ITAGE S V, GANGAPURAM B, *et al*. Review of synthetic approaches toward the synthesis of cariprazine, an antipsychotic drug [J]. *Org Process Res Dev*, 2022, **26**(3): 493-507.

[5] 乔红炜, 常 昊, 陈照行, 等. 一种制备卡利拉嗪及其中间体的方法: 中国, 118496177A [P]. 2024-08-16.

[6] 李建其, 陈晓文, 张飞龙, 等. 3-环己基-1,1-二甲基脲类化合物及其制备方法和应用: 中国, 104496854A [P]. 2015-04-08.

[7] MANIK R P, BHASKAR R P, JAGADEESH B R. Process for the preparation of trans-*N*-[4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]ethyl]cyclohexyl]-*N*',*N*'-dimethylurea hydrochloride: IN, 201841022597A [P]. 2023-06-16.

[8] 吉瑞工厂. 哌嗪盐及其制备方法: 中国, 102256953A [P]. 2011-11-23.

[9] JAIN M, KHAN S. A comprehensive forced degradation studies of cariprazine hydrochlorideusing LC-HRMS/MS and in silico toxicity predictions of its degradation products [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, **219**: 114955.

[10] MATHAD V T, SOLANKI P V, HOKRAT P A, *et al*. A process for preparation of cariprazine and intermediates thereof: IN, 201621039002A [P]. 2018-05-18.

[11] SONAWANE S P, DESHPANDE S S, GANGARAJU B V, *et al*. An improved process of cariprazine hydrochlorid: IN, 202041032756A [P]. 2024-06-21.

[12] GOGARNOIU E S, VOGT C D, SANCHEZ J, *et al*. Dopamine D_3/D_2 receptor ligands based on cariprazine for the treatment of psychostimulant use disorders that may be dual diagnosed with affective disorders [J]. *J Med Chem*, 2023, **66**(3): 1809-1834.