研究论文

阿立哌唑和布瑞哌唑中间体的合成工艺

何嘉宸[1]，曾　顺[2*]，彭泽根[2]，杨贞皓[2]，胡艾希[1*]
（1. 湖南大学化学化工学院，湖南长沙 410082；2. 湖南省湘中制药有限公司，湖南邵阳 422000）

摘要：以 3- 硝基苯酚为原料，经过醚化反应，与 1-(2,3- 二氯苯基）哌嗪盐酸盐或 1-（苯并［*b*］噻吩基）哌嗪盐酸盐进行 *N*- 烷基化反应，分别制得 1-(2,3- 二氯苯基）-4-［4-(3- 硝基苯氧基）丁基］哌嗪（**5a**）或 1-（苯并［*b*］噻吩基）-4-［4-(3- 硝基苯氧基）丁基］哌嗪（**5b**）。**5a** 或 **5b** 分别经电还原反应，制得抗精神病药物阿立哌唑中间体 1-(2,3- 二氯苯基）-4-［4-(3- 氨基苯氧基）丁基］哌嗪（**3a**）和布瑞哌唑中间体 1-（苯并［*b*］噻吩基）-4-［4-(3- 氨基苯氧基）丁基］哌嗪（**3b**），还原反应收率分别为 93％和 97％。

关键词：阿立哌唑；布瑞哌唑；中间体；电还原；工艺改进
中图分类号：O626　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0347-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.007

Synthesis of Aripiprazole and Brexpiprazole Intermediates

HE Jiachen[1], ZENG Shun[2*], PENG Zegen[2], YANG Zhenhao[2], HU Aixi[1*]
(*1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082;*
2. Hunan Xiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Shaoyang 422000)

ABSTRACT: 1-(2,3-Dichlorophenyl)-4-[4-(3-nitrophenoxy)butyl]piperazine (**5a**) or 1-(benzo[*b*]thiophenyl)-4-[4-(3-nitrophenoxy)butyl]piperazine (**5b**) were prepared from 3-nitrophenol by etherification, and then *N*-alkylation reaction with 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine hydrochloride or 1-(benzo[*b*]thiophenyl)piperazine hydrochloride. The intermediate of aripiprazole or brexpiprazole, 1-(2,3-dichlorophenyl)-4-[4-(3-aminophenoxy)butyl]piperazine (**3a**) or 1-(benzo[*b*]thiophenyl)-4-[4-(3-aminophenoxy)butyl]piperazine (**3b**) were prepared by electroreduction reactions of **5a** or **5b** with yields of 93％ and 97％, respectively.

Key Words: aripiprazole; brexpiprazole; intermediate; electroreduction; process improvement

阿立哌唑（aripiprazole，**1**）[1]，化学名为 7-[4-[4-(2,3- 二氯苯基）-l- 哌嗪基］丁氧基］-3,4- 二氢 -2(1*H*)- 喹啉酮，由大冢制药（Otsuka）研发，2002 年 11 月 15 日获美国 FDA 批准上市，临床用于治疗精神分裂症、分裂情感性精神病和其他精神病性障碍，也可用于抑郁症的辅助治疗。布瑞哌唑（brexpiprazole，**2**）[2—3]，化学名为 7-[4-[4-（苯并［*b*］噻吩基）-1- 哌嗪基］丁氧基］-2(1*H*)- 喹啉酮，2015 年 7 月 10 日获美国 FDA 批准上市，用于治疗精神分裂症，以及抑郁症的辅助治疗。**1** 和 **2** 的化学结构如图 1 所示。

1 的合成方法较多[4—12]，其中选择经 1-(2,3- 二氯苯基）-4-［4-(3- 氨基苯氧基）丁基］哌嗪（**3a**）合成 **1** 的方法[4]是：用 1-(4- 溴丁氧基）-3- 硝基苯（**4**）与 1-(2,3- 二氯苯基）哌嗪盐酸盐反应得 1-(2,3- 二氯苯基）-4-［4-(3- 硝基苯氧基）丁基］哌嗪（**5a**），

收稿日期：2022-11-14
作者简介：何嘉宸(1996—)，男，硕士，从事药物化学研究工作。
通信作者：曾　顺(1976—)，男，工程师，从事抗精神病药物研究。
E-mail：zengshun5@dcpc.com
胡艾希(1957—)，男，教授，博导，从事药物化学研究。
E-mail：axhu@hnu.edu.cn

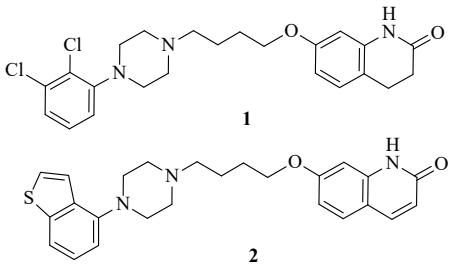


图 1　1 和 2 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1** and **2**

用锌粉在乙酸中还原 **5a** 得 **3a**。**3a** 与 3- 氯丙酰氯发生酰化反应，最后经傅 - 克反应得 **1**（图 2）[5]。

5a 的常规还原方法有金属还原、硫化物还原、催化氢化、复氢化物（四氢铝锂、硼氢化钠）还原等 [11]。采用铁粉还原会产生大量铁泥，铁泥吸附苯胺类化合物 **3a**，对环境污染性较强；采用水合肼还原，产生的毒性较大。

2 的合成方法 [2—3,13—24] 中，NIMBA 等 [24] 选择以 3- 氨基苯酚为原料，经氨基保护和脱保护等反应得 1-（苯并［*b*］噻吩基）-4-［4-（3- 氨基苯氧基）- 丁基］哌嗪（**3b**），再制得 **2**（图 3）。其中 **3b** 的合成采用保护与脱保护的方法，虽然可以提高反应的选择性和收率，但步骤增多。

电还原反应无需使用有毒或危险的还原剂，有利于绿色制药。本研究用 3- 硝基苯酚为原料，经醚化反应制得 **4**，**4** 经 *N*- 烷基化反应分别制得 **5a** 和 1-（苯并［*b*］噻吩基）-4-［4-（3- 硝基苯氧基）丁基］哌嗪（**5b**），再采用电还原方法 [25—27] 还原硝基为氨基，分别制得 **1** 和 **2** 的中间体 **3a** 和 **3b**。合成路线如图 4 所示。电还原过程中，通过改变电极电位，可以控制转化率和选择性，由 **5a** 和 **5b** 分别制

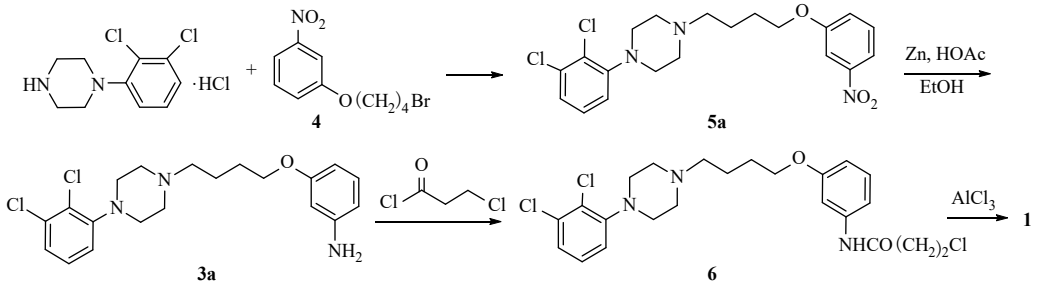


图 2　1 的合成路线

Fig.2　Synthesis Route of **1**

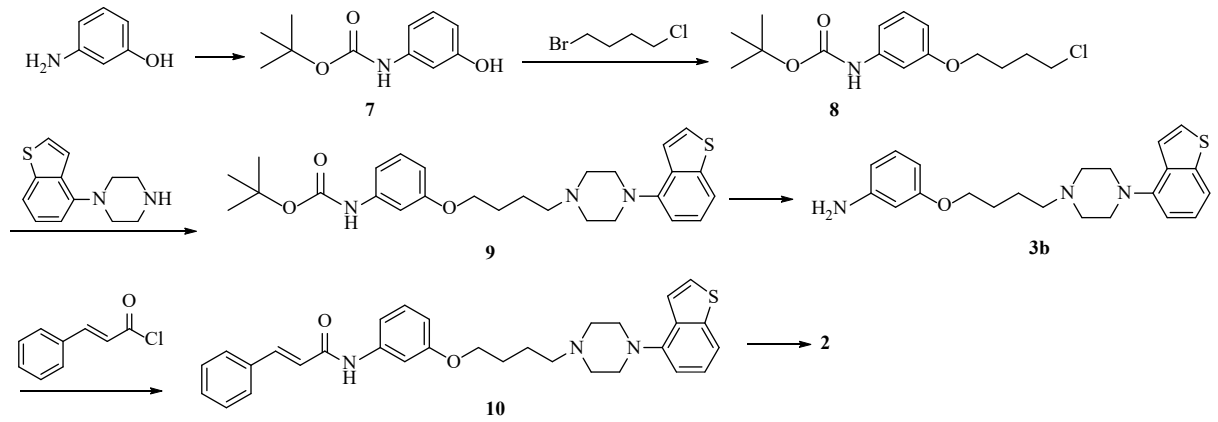


图 3　2 的合成路线

Fig.3　Synthesis Route of **2**

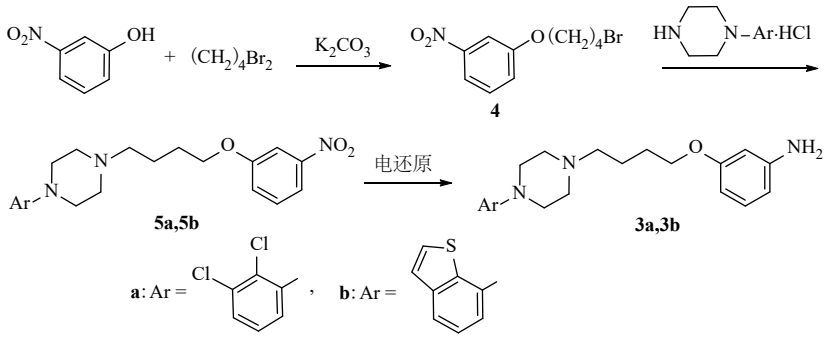


图 4　3a 和 3b 的合成路线

Fig.4　Synthesis Route of **3a** and **3b**

得 **3a** 和 **3b** 的收率分别为 93%和 97%，且操作简便，对环境比较友好。

实验部分

ZF-2 型三用紫外仪（上海安亭电子仪器厂）；PTY-A200 型电子天平（福州华志科学仪器有限公司）；RY-1G 型熔点测试仪器（天津市天光光学仪器有限公司）；Varianinova-400 型核磁共振仪（美国 Varian 公司）。

1-（4- 溴丁氧基）-3- 硝基苯（4）

将 3- 硝基苯酚（2.78 g，20 mmol）和碳酸钾（3.32 g，24 mmol）加入到 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（30 mL）中，常温搅拌 1 h，加入 1,4- 二溴丁烷（6.91 g，32 mmol），反应 16.0 h。倾入水（200 mL）中，用二氯甲烷（100 mL×3）萃取，合并有机相，依次用 10%氢氧化钠溶液（100 mL×2）和水（100 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液蒸除溶剂，剩余物用硅胶柱色谱［*流动相*：石油醚和乙酸乙酯（体积比 50 ∶ 1）的混合液］纯化，得黄色油状液体 **4**（3.7 g，68%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.84 ～ 7.88（m, 1H），7.76（t, *J*=2.3 Hz, 1H），7.47（t, *J*=8.2 Hz, 1H），7.25（dd, *J*=8.6、2.1 Hz, 1H），4.12（t, *J*=6.4 Hz, 2H），3.54（t, *J*=6.4 Hz, 2H），2.02 ～ 2.15（m, 4H）。

1-（2,3- 二氯苯基）-4-［4-（3- 硝基苯氧基）丁基］- 哌嗪（5a）

将 **4**（2.74 g，10 mmol）、1-（2,3- 二氯苯基）哌嗪盐酸盐（2.94 g，11 mmol）和氢氧化钠（0.48 g，12 mmol）加入到四氢呋喃（25 mL）中，在 70 ℃条件下回流反应 48 h。过滤，滤液用 25 mL 水洗涤，蒸除溶剂，剩余物中加入二氯甲烷（30 mL）和水（10 mL），水层用二氯甲烷（20 mL×3）萃取，合并有机相，用水洗至中性。用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液蒸除溶剂，剩余物用硅胶柱色谱［*流动相*：石油醚和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1）的混合液］纯化，得到黄色固体 **5a**（3.50 g，85%），mp 86 ～ 88 ℃（文献[5]：86.5 ～ 87.5 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.86（d, *J*=8.2 Hz, 1H），7.77（s, 1H），7.46（t, *J*=8.2 Hz, 1H），7.26（d, *J*=7.6 Hz, 1H），7.00 ～ 7.22（m, 3H），4.13（t, *J*=6.3 Hz, 2H），3.14（s, 4H），2.73（s, 4H），2.57（t, *J*=7.4 Hz, 2H），1.92 ～ 2.00（m, 2H），1.78 ～ 1.87（m, 2H）。

1-（苯并［*b*］噻吩基）-4-［4-（3- 硝基苯氧基）- 丁基］哌嗪（5b）

按制备 **5a** 的方法合成，得到黄色固体 **5b**（3.34 g，81%），mp 84 ～ 86 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.82（d, *J*=8.0 Hz, 1H），7.71（d, *J*=8.0 Hz, 2H），7.62（d, *J*=8.4 Hz, 1H），7.57（d, *J*=8.1 Hz, 1H），7.42（d, *J*=7.8 Hz, 2H），7.28（t, *J*=7.7 Hz, 1H），6.89（d, *J*=7.5 Hz, 1H），4.14（s, 2H），3.07（s, 4H），2.62（s, 4H），2.44（s, 2H），1.80（s, 2H），1.65（s, 2H）。

1-（2,3- 二氯苯基）-4-［4-（3- 氨基苯氧基）丁基］- 哌嗪（3a）

将 **5a**（7.0 mmol，3.0 g）加入分割式电解槽（图 5）的阴极（紫铜）电解室中，加入乙腈（100 mL）和 0.5 mol/L 硫酸（90 mL），向阳极（铂网）电解

室中加入 0.25 mol/L 硫酸（180 mL），在 40 ℃恒温水浴中搅拌 4 h。用饱和甘汞电极（SCE）作参比电极，控制电位为 －2.0 V，阴极（紫铜）和阳极（铂网）的有效电极面积各为 4 cm^2。TLC［展开剂：乙酸乙酯和石油醚（体积比 1 ∶ 4）的混合液］监测反应完全后，移除阴极室溶液，加入饱和氢氧化钾水溶液调至弱碱性，然后用二氯甲烷（20 mL×3）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液蒸除溶剂，得黄色液体 **3a**（2.6 g，93％）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.17（s, 2H）, 7.07（t, *J*=7.5 Hz, 1H）, 6.98（s, 1H）, 6.23 ～ 6.39（m, 3H）, 3.97（s, 2H）, 3.66（s, 2H）, 3.10（s, 4H）, 2.68（s, 4H）, 2.51（s, 2H）, 1.83（s, 2H）1.73（s, 2H）。

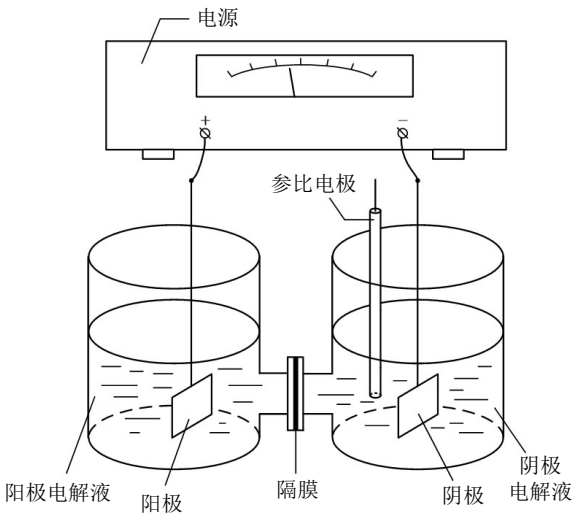


图 5　分割式电解槽

Fig.5　Split Electrolytic Cell

1-（苯并［*b*］噻吩基）-4-［4-（3-氨基苯氧基）-丁基］哌嗪（3b）

按制备 **3a** 的方法合成，得黄色液体 **3b**（2.7 g，97％）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.60（d, *J*=8.0 Hz, 1H）, 7.46（d, *J*=5.5 Hz, 1H）, 7.44（d, *J*=5.5 Hz, 1H）, 7.33（t, *J*=7.7 Hz, 1H）, 7.10（t, *J*=8.0 Hz, 1H）, 6.95（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 6.27 ～ 6.41（m, 3H）, 4.01（t, *J*=6.1 Hz, 2H）, 3.70（s, 2H）, 3.26（s, 4H）, 2.78（s, 4H）, 2.58（t, *J*=7.2 Hz, 2H）, 1.84 ～ 1.92（m, 2H）, 1.75 ～ 1.83（m, 2H）。

参考文献：

［1］ 杨飞瀑, 何　洋. 抗精神分裂症药物研究进展[J]. 药学学报, 2016, **51**(12): 1809-1821.

［2］ 山下博司, 松原淳, 大岛邦生, 等. 用于治疗 CNS 疾病的 4-哌嗪-1-基-4-苯并[*b*]噻吩衍生物: 中国, 101258147A [P]. 2008-09-03.

［3］ 山下博司, 松原淳, 大岛邦生, 等. 用于治疗精神疾病的哌嗪取代的苯并噻吩: 中国, 101155804A [P]. 2006-10-26.

［4］ 吴春艳, 朱永超. 阿立哌唑的合成[J]. 中国现代药物应用, 2010, **4**(1): 11-12.

［5］ 诸葛明, 邓　杰, 叶文润, 等. 一种阿立哌唑的制备方法: 中国, 1569845A [P]. 2003-01-26.

［6］ 赵惠清, 冯廷梅, 吴秋业, 等. 阿立哌唑的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2006, **37**(9): 580-581.

［7］ CHINNAPILLAI R, ARAVA V, ATHUKURU V S. Intermediates useful for the preparation aripiprazole and methods for the preparation of the novel intermediates and aripiprazole: US, 7872132 [P]. 2009-08-13.

［8］ 李铭东, 蔡　进, 吉　民. 非典型抗精神病新药阿立哌唑的合成[J]. 药学进展, 2004, **28**(6): 274-276.

［9］ 吴秋业, 瞿发林, 叶光明, 等. 阿立哌唑的制备新方法: 中国, 1562973A [P]. 2005-01-12.

［10］ 辛丕明, 王明新, 刘津爱. 阿立哌唑的制备方法和中间体: 中国, 1634889A [P]. 2005-07-06.

［11］ 朱航昌, 陈国华, 张军忍, 等. 阿立哌唑的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2006, **16**(2): 108-109.

［12］ 段世辉, 杨贞皓, 尹文乐, 等. 一种高效制备阿立哌唑中间体的方法: 中国, 103833629BA [P]. 2015-12-23.

［13］ 刘进兵, 彭泽根, 杨贞皓. 一种依匹哌唑中间体的制备方法: 中国, 114181145A [P]. 2022-03-15.

［14］ 刘进兵, 彭泽根, 杨贞皓. 一种依匹哌唑的制备方法: 中国, 114181202A [P]. 2022-03-15.

［15］ 翁意意, 杨　婷. 一种应用廉价金属铜制备依匹哌唑中间体及依匹哌唑的方法: 中国, 109970705A [P]. 2019-07-05.

［16］ SHINHAMA K, UTSUMI N. Method for producing benzo[*b*]thiophene compound: WO, 201315456 [P]. 2013-01-31.

［17］ YAMASHITA H, MATSUBARA J. Priperazine-substituted benzothiophenes for treatment of mental disorder: WO, 2006112464 [P]. 2006-10-26.

（下转第356页）

59(24): 11039-11049.

[4] AREND M P, FLIPPIN L A, GUENZLER-PUKALL V, *et al*. Novel nitrogen-containing heteroaryl compounds and methods of use thereof: US, 20040254215[P]. 2004-12-16.

[5] 汤普森 M D, 朴贞玟, 阿伦德 M P. 制备异喹啉化合物的方法: 中国, 103435546 [P]. 2013-07-15.

[6] WITSCHI C, PARK J M, THOMPSON M D, *et al*. Crystalline forms of a prolyl hydroxylase inhibitor: WO, 2014014835 [P]. 2014-01-23.

[7] 许学农. 诺得司他的制备方法: 中国, 104892509 [P]. 2015-06-04.

[8] 张其伟, 周嘉第, 陈永健, 等. 罗沙司他的合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(11): 1237-1245.

[9] 杨满勋, 刘文丽, 魏宪明, 等. 一种诺得司他的制备方法: 中国, 107954931 [P]. 2016-10-17.

[10] 王　凯, 阎旭冉, 陈冰涵, 等. 盐酸屈他维林的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(2): 192-195.

[11] 吕训磊, 周伟澄, 林快乐. 2019年美国FDA批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(1): 1-29.

[12] 贝尔 I M, 弗拉利 M E, 加利基奥 S N, 等. 哌啶酮羧酰胺氮杂茚满 CGRP 受体拮抗剂: 中国, 103328478 [P]. 2013-09-25.

(上接第350页)

[18] TYAGI R, SINGH H, SINGH J, *et al*. Identification, synthesis, and control of process-related impurities in antipsychotic drug substance brexpiprazole [J]. *Org Process Res Dev*, 2018, **22**(11): 1471-1480.

[19] 徐　奎, 陶俊珏, 刘经星. 一种依匹哌唑新的制备方法: 中国, 105399736A [P]. 2016-03-16.

[20] 郑永勇, 金　华, 周　峰, 等. 依匹哌唑的制备方法: 中国, 105440026A [P]. 2016-03-30.

[21] 胡清文, 李乐祥, 曹　燕. 7-(4-(4-(苯并[*b*]噻基)-1-哌嗪基)丁氧基)-2-(1*H*)-喹啉酮: 中国, 104447723A [P]. 2015-03-25.

[22] 罗　绪, 付廷印, 张华娇, 等. 一种依匹哌唑的制备方法: 中国, 104829602A [P]. 2015-08-12.

[23] CHEN W M, SUO J, LIU Y J, *et al*. Industry-oriented route evaluation and process optimization for the preparation of brexpiprazole [J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(5): 852-857.

[24] NIMBA J B, DATTATRAY B N, SUBODHBHAI M A, *et al*. Process for the preparation of brexpiprazole: WO, 2018172463 [P]. 2018-09-27.

[25] 胡斯登, 何嘉宸, 杨贞皓, 等. 一种抗精神病药依匹哌唑电化学制备方法: 中国, 112125896B [P]. 2021-10-29.

[26] 胡斯登, 何嘉宸, 杨贞皓, 等. 哌唑类抗精神病药物关键中间体及其电还原方法: 中国, 112079812BA [P]. 2021-08-06.

[27] 胡斯登, 谢雯雪, 胡艾希, 等. 一种阿立哌唑中间体的电还原制备方法: 中国, 111826677B [P]. 2021-06-04.