

# 抗精神分裂症药物卡利拉嗪合成方法的研究进展

贺江华<sup>1</sup> 杨朋<sup>2</sup> 赖彩浪<sup>2\*</sup>

1. 乳源东阳光生物科技有限公司, 中国·广东 韶关 512721

2. 乳源东阳光药业有限公司, 中国·广东 韶关 512721

**摘要:** 卡利拉嗪是一种新型的、非典型抗精神病药物, 用于治疗精神分裂症及双相情感障碍。作为首个具有口服活性的多巴胺 D3 受体, 该药物可显著改善认知功能障碍相关躁狂急性发作或混合发作患者的阳性或阴性症状、精神病等临床症状, 这一疗效突破解决了精神分裂症治疗中长期存在的临床需求缺口, 在抗精神病疗效方面表现出显著优势。论文系统综述了该药物合成方法的研究进展, 重点对比分析各方法的优势与局限性。

**关键词:** 卡利拉嗪; 抗精神病药; 精神分裂; 商业化生产

## Research Progress on the Synthesis Method of the Antipsychotic Drug Caliperazine

Jianghua He<sup>1</sup> Peng Yang<sup>2</sup> Cailang Lai<sup>2\*</sup>

1. Ruyuan Dongyangguang Biotechnology Co., Ltd., Shaoguan, Guangdong, 512721, China

2. Ruyuan Dongyangguang Pharmaceutical Co., Ltd., Shaoguan, Guangdong, 512721, China

**Abstract:** Cariprazine, a novel atypical antipsychotic drug, is approved for treating schizophrenia and bipolar disorder. As the first orally active dopamine D3 receptor partial agonist, it effectively alleviates positive/negative symptoms, psychosis, and cognitive impairment-associated acute manic/mixed episodes. This breakthrough addresses the persistent clinical gap in schizophrenia treatment by demonstrating superior antipsychotic efficacy. This review systematically summarizes recent advances in cariprazine synthesis, highlighting their respective advantages and limitations.

**Keywords:** cariprazine; antipsychotic; schizophrenia; industrial-scale production

## 0 前言

精神分裂症是一种慢性重型精神障碍, 属于一种致残性脑部疾病。在中国, 精神分裂症的患病率约为 7%~13%, 主要影响青壮年人群, 普遍认为遗传因素与环境因素的交互作用可能导致疾病发生。精神分裂症的临床症状多样, 主要体现为感知障碍、思维障碍、情感障碍、行为异常等。此外, 临床上精神分裂症患者大多以抗精神病药为一线治疗方案, 按照药理作用可分为两大类: 一类为典型的抗精神病药; 另一类为非典型的抗精神病药。第一代抗精神病药属于单靶点药物, 仅作用于多巴胺 D2 受体。

第二代抗精神病药属于双靶点药物, 作用于多巴胺和 5-HT, 但是容易引起代谢功能障碍。第三代抗精神病药属于多靶点药物, 作用于 5HT1A、5HT2A、5HT2B、D2、D3、H1 等<sup>[1]</sup>, 典型的代表性药物有阿立哌唑、卡利拉嗪、布瑞哌唑等。阿立哌唑作为首个获批治疗精神分裂症的多巴胺 D2/D3 受体部分激动剂, 开创了抗精神病药物研发新方向。卡利拉嗪虽作用机制相似, 但在药代动力学上呈现显著差异。卡利拉嗪药物是一种第三代口服非典型抗精神病药, 是一种多巴胺 D2/D3 受体、5-HT1A 受体的部分激动剂和 5-HT2B 受体的拮抗剂 (见图 1), 对肾上腺素、组胺和胆碱受体具有中等亲和力, 其对多巴胺 D3 受体的亲和力比

D2 受体的亲和力高 10 倍。2015 年 9 月首次在美国获批上市, 治疗成人 I 型双相情感障碍、与 I 型双相情感障碍相关的躁狂发作、成人精神分裂症。与其他药物相比, 该药物具有独特的药效学特征。

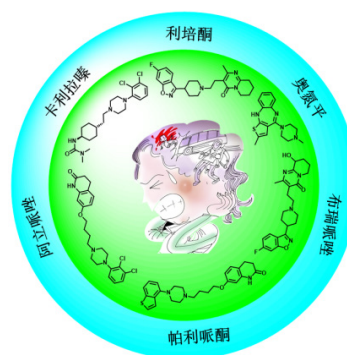


图 1 治疗精神分裂相关药物

药代动力学研究显示, 卡利拉嗪半衰期 2~4 天, 其活性代谢物半衰期长达 1~3 周, 这一特性显著优于阿立哌唑及布瑞哌唑, 为长效治疗提供了理论依据。据相关数据统计, 2024 年卡利拉嗪全球销售额超 40 亿美元, 同比增长 79%, 增长势头迅猛, 且还在扩展新适应症, 被誉为精神类潜在的重磅产品。论文聚焦于卡利拉嗪及其关键中间体的合成研究进展, 系统概述了近年来该药物合成路线的创新策略。研究

表明, 通过探索多种替代起始原料, 研究者已开发出多条高效合成路径, 相关研究成果已形成大量文献积累。

## 1 卡利拉嗪的合成

### 1.1 1-溴-2,3-二氯苯合成卡利拉嗪

2005 年 Ágainé Csongor 等人首次开发了卡利拉嗪的制备工艺<sup>[2]</sup>, 该合成以 1-溴-2,3-二氯苯为起始物料, 与化合物 2 发生 buchwald-Hartwig 反应, 得到化合物 3。随后于 10°C 下通入氯化氢气体进行 Boc 脱保护, 得到化合物 4, 两步反应收率 75%。化合物 5 与化合物 4 以三乙氧基硼氢化钠为还原剂, 通过还原胺化生成化合物 6, 该步先通过醛基和胺基脱水缩合形成亚胺中间体, 再经还原剂还原得到叔胺, 该步收率达到 85.8%。得到的中间体 6 通入氯化氢气体进行 Boc 脱保护反应 4 小时, 得到化合物 7, 脱 Boc 反应收率较高, 达到 98%。最后目标产物 9 的合成主要采用两种方案: ①化合物 7 的盐酸盐在三乙胺作用下与 N,N-二甲基氨基甲酰氯缩合, 通过甲醇重结晶, 获得卡利拉嗪, 收率 65%; ②化合物 7 和三光气反应获得异氰酸中间体 8, 然后与二甲胺盐酸盐反应获得卡利拉嗪, 收率 52%。第一步反应采用昂贵的 BINAP 配体和 Pd 催化剂, 增加了生产成本压力。方案 1 的收率仅 65%, 对于缩合反应来说较低。而方案 2 收率更低, 可能因三光气生成的酰氯副产物影响, 且需将盐酸盐游离后再反应, 步骤繁琐、效率低。针对方案

1 收率低的问题, 匈牙利吉瑞大药厂对该方案进行改进<sup>[3]</sup>。

①温度升高, 反应速率更快, 从反应 48 小时缩短至 10 小时; ②将三乙胺换成碱性更强的氢氧化钠, 配合相转移催化剂, 增强了氨基的亲核性; ③溶剂量减少后体系浓度增加, 也有效增加了反应速率, 但溶剂量还有待缩减; ④ N,N-二甲基氨基甲酰氯的用量几乎翻倍, 主要是由于酰氯化合物在水中易受氢氧根离子的亲核取代的影响。针对方案 2 收率低的问题, 匈牙利吉瑞大药厂对该方案进行改进<sup>[4]</sup>。①温度: 通常在不影响反应速率的前提下, 低温确实是杂质控制主要因素; ②三光气当量: 根据反应机理, 1eq 的三光气可以提供 3eq 的羰基, 因此按照理论, 0.44eq 可以提供 1.32eq 的羰基, 但是改进后工艺使用了 1.1eq 的三光气, 推测三光气产生的过渡态(光气)不稳定, 因此需要大量的三光气来提供羰基; ③溶剂用量: 89v 的二氯甲烷完全影响了反应速率, 也不符合实际生产中物料成本的要求, 19v 的溶剂量也有很大的减量空间; ④加料顺序: 加料顺序很容易影响杂质生成的比例, 是工艺必要的考察因素之一, 将 A 物料加到 B 物料中还是将 B 加到 A 中, 主要看生成中间体或过渡态更难和哪一个底物进行反应; ⑤析晶: 在保证产品质量的前提下, 从物料和环保角度考虑, 水的使用是优于任何溶剂的, 但是工艺在放大生产中如何进行准确的蒸馏操作还需要一些生产上的技巧, 如在反应釜中标记上蒸馏结束的位置等。通过以上 5 点改进将收率从 52% 提高到了 96%, 见图 2。

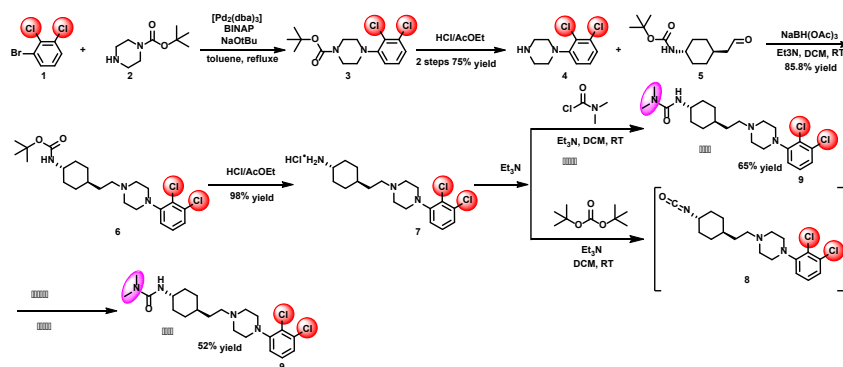


图 2 卡利拉嗪的首次合成路线

### 1.2 4-氨基环己酮为起始物料制备卡利拉嗪

2015 年, 一种新型的制备卡利拉嗪的合成路线被公开<sup>[5]</sup>。该合成路线以 4-氨基环己酮为起始物料, 先与化合物 8 在碱性条件下通过相转移催化剂反应, 生成 1,1-二甲基-3-(4-氧代环己基)脲。随后, 该中间体继续通过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应生成乙基 2-(4-(3,3-二甲基氨基)环己基)乙酸酯。接下来, 乙醇作溶剂, 10% 钨 / 碳为催化剂, 于 45 °C 氢化反应 14 小时, 得到乙基 2-(4-(3,3-二甲基氨基)环己基)乙酸酯。反应完成后, 混合物通过硅藻土垫过滤并用乙醇洗涤, 残留物经蒸发后, 使用乙酸乙酯 / 石油醚 (5 : 1) 对该化合物进行重结晶, 随后, 利用 NaBH4 还原得到 3-((1R,4R)-4-(2-羟乙基)环己基)-1,1-二甲基脲。

接下来通过以下方案, 进一步制备卡利拉嗪。方案一: 醛基的合成<sup>[6]</sup>。通过 DIBAL-H 对酯基进行还原, 反应体系很大程度上会存在部分过度还原生成羟基的副产物, 因此需要通过柱层析进行纯化, 收率较低, 仅有 60%; 第二条是羟基通过 Swern 氧化制备羰基, 产物选择性较好, 中控纯度高, 产物单一, 因此收率较高。生成醛基后和胺基反应生成亚胺, 然后还原后获得卡利拉嗪。方案二: 卤代反应。首先和二氯亚砷在高温下先发生氯代反应, 再通过胺基取代反应获得卡利拉嗪。此反应也可以进行其他的卤代, 如氟、溴、碘, 其中氯代和其他卤素相比较, 可以得到最好的收率。方案三: 酯化反应。羟基化合物先和甲磺酰氯发生反应, 生成甲磺酸酯中间体, 再通过胺基取代反应获得卡利拉嗪。该反应条件

最温和的, 收率最高。需要注意的是甲磺酰氯是剧毒化学品, 使用时要配备好防护工作。API 制备阶段, 以上三个方案优缺点对比如下: 方案一需要超低温反应, 不仅能耗大, 而且收率低, 不适合产业化生产; 方案二先经过氯代反应, 不仅收率低, 而且该步需要高温反应, 对反应釜有较强的腐蚀性, 不适合产业化生产。方案三虽引入剧毒甲磺酰氯, 但是反应条件温和且收率最高。此外, 在反应前期引入 N,N-二甲基氨基甲酰基具有两大优势: 一是可减少酰氯类基因毒性杂质在最后一步残留的风险, 提高纯度, 降低风险; 二是省略了 Boc 保护和脱 Boc 的步骤, 既简化工艺又降低了生产成本。

### 1.3 4-(2-羟乙基) 环己酮制备卡利拉嗪

2017 年, 徐等人报道了一种以 4-(2-羟乙基) 环己酮为起始物料, 制备卡利拉嗪。首先通过 4-(2-羟乙基) 环己酮与化合物 4 的 Mitsunobu 反应, 制得的中间体与苄胺在 Pd/C 催化下, 发生氨解反应, 得到反式构型化合物 7。随后发生酰化反应生成卡利拉嗪。但是, 该步收率比较低, 仅有 63.8%。此外, 该路线涉及的 Mitsunobu 反应, 仍具有以下核心挑战。①试剂成本与废物问题。②安全风险。③官能团兼容性不友好, 强还原性环境可能引发副反应。针对以上问题, 工业应用的改良策略如下。①试剂替代方案。尝试膦试剂的优化, 可考虑使用聚合物负载三苯基膦以实现回收利用。可考虑使用三丁基膦替换三苯基膦。尝试选择其他偶氮替代品, 如偶氮二甲酰二哌啶 (ADDP) 毒性更低, 相对稳定。②工艺创新。尝试连续流化学: 微反应器技术可精准控制放热 (如微通道反应器)。③绿色化学改进。如副产物回收: 电解还原  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  再生  $\text{PPh}_3$ 。例如, 生物催化替代: 用脂肪酶催化酯化 (避免使用膦/偶氮试剂)。

### 1.4 2-(4-氨基苯基) 乙酸为起始物料制备卡利拉嗪

2019 年报道了一种卡利拉嗪盐酸盐合成的新路线。首先, 以 2-(4-氨基苯基) 乙酸为起始物料, 通过其与 N,O-二甲基羟胺盐酸盐在氯化亚砷作用下发生反应, 获得中间体 2-(4-氨基苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。随后, 在铑 (Rh) 催化剂的存在下, 进行氢化反应, 合成中间体 2-((1R,4R)-4-氨基环己基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。接下来, 在碱性条件下与二甲基氨基甲酰氯发生 N-酰化反应, 得到的产物经红铝还原得到 1,1-二甲基-3-((1R,4R)-4-(2-氧代乙基) 环己基) 脲。随后, 与化合物 4 在碱性条件下进行还原胺化反应, 生成化合物 9。

### 1.5 N-(4-氧代环己基) 乙酰胺为起始物料制备卡利拉嗪

2019 年, 报道了一种改进的卡利拉嗪合成方法。该路线以 N-(4-氧代环己基) 乙酰胺为起始原料, 在碱性条件下与 Wittig 试剂发生 Wittig 反应, 生成 2-(4-乙酰氨基环己基) 乙酸乙酯。该中间体经钨催化氢化, 得到 2-((1R,4R)-4-乙酰氨基环己基) 乙酸乙酯, 通过氢氧化锂水解酯基, 得到 2-(4-乙酰氨基环己基) 乙酸。随后, 该化合物通过以下步骤进一步纯化: 在乙醇溶剂中于  $75^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$  下保温搅拌

加热反应 1 小时, 反应结束后冷却至  $25^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ , 继续保温搅拌 4 小时, 过滤析出的固体并用乙醇洗涤、干燥, 得到 2-((1R,4R)-4-乙酰氨基环己基) 乙酸。该化合物经水解后, 在碱性条件下与二甲基氨基甲酰氯进行原位甲酰化反应生成的中间体与 N,O-二甲基羟胺盐酸盐, 在羰基二咪唑介导下进行酸-胺偶联形成的中间体, 再经 Red-Al 还原, 得到的化合物与化合物 4 在三乙酰氧基硼氢化钠存在下发生还原胺化反应生成化合物 9。

### 1.6 化合物 2-((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基) 氨基) 环己基) 乙酸乙酯为起始物料制备卡利拉嗪

2021 年京新药业报道了一种新型的卡利拉嗪的制备方法。首先该起始物料先与 N,N-二甲基氨基甲酰氯缩合后, 再进行水解获得羧酸化合物, 随后在草酰氯或二氯亚砷条件下合成酰氯化合物, 继续与化合物 4 发生缩合反应, 得到的中间体发生还原反应, 得到化合物卡利拉嗪。本发明与原研专利的路线很相似, 区别在于原研专利中起始物料的酯基先水解后再与酰胺基缩合, 相较于原研专利, 水解步骤的收率有所提高, 总路线步骤少、工艺简单、收率高、符合商业化生产的需要。

## 2 结论

本综述探讨了卡利拉嗪制备的多种不对称合成方法, 旨在系统梳理该药物当前最前沿的合成技术路径, 以激发化学研究者探索创新合成策略的灵感。我们详尽归纳了 5 种卡利拉嗪主要合成工艺, 并对分析分析了各方法的优缺点。这一系统性总结不仅为现有合成路线的优化升级提供了理论支撑, 更为未来开发高效、绿色的卡利拉嗪合成新方法奠定了坚实基础, 对推动该药物生产工艺的持续革新具有重要参考价值。

### 参考文献:

- [1] 李建其, 陈晓文, 张飞龙. 3-环己基-1,1-二甲基脲类化合物及其制备方法和应用[P]. 中国: CN 104496854 B, 2017-09-22.
- [2] 许学农. 卡利拉嗪的制备方法[P]. 中国: CN 105330616 B, 2017-09-26.
- [3] CSONGOR Againe, GALAMBOS Janos, NOGRADI Katalin, et al. carbamoyl-cyclohexane derivatives as D3/D2 receptor antagonists[P]. US: US20060229297, 2005-02-10.
- [4] WUSTRO David, B ELLIOTTI Thomas, GLASE Shelly, et al. Aminopyrimidines with high affinity for both serotonin and dopamine receptors[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(5): 760-771.
- [5] 温鸿亮, 杜大明, 牛成. 2-(4-氨基环己基)-乙酸乙酯的制备方法[P]. 中国: CN 108424371 B, 2021-07-16.
- [6] OLAVKA Jan, CITROME Leslie. Oral antipsychotics for the treatment of schizophrenia: heterogeneity in efficacy and tolerability should drive decision-making[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009, 10(12): 1917-1928.

作者简介: 贺江华 (1985-), 男, 中国湖南郴州人, 研究生, 中级工程师, 从事生物制药研究。