

А. В. Смирнов, В. Н. Сахаров, М. В. Дорогов

**Активная фармацевтическая субстанция арипипразол,  
используемая в терапии шизофрении**

*Работа выполнена в рамках договора № 13.G25.31.0079 с Минобрнауки России по развитию кооперации российских высших учебных заведений и организаций, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства в соответствии с Постановлением Правительства России № 218 от 9 апреля 2010 года.*

Представлены известные методы синтеза арипипразола – активной фармацевтической субстанции, используемой как антипсихотический препарат в терапии шизофрении. Проведен их сравнительный анализ с целью создания “ноу-хау” для внедрения производства арипипразола на территории России по программе импортозамещения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** арипипразол, субстанция, шизофрения, антипсихотический препарат, метод синтеза, хинолинон, нуклеофильное замещение, ацилирование, циклизация, пиперазин, 1,4-дибромбутан, 1,4-дихлорбутан.

A. V. Smirnov, V. N. Sakharov, M. V. Dorogov

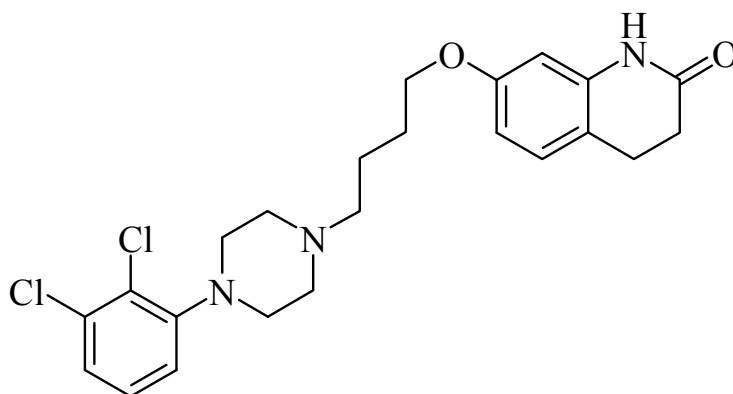
**An Active Pharmaceutical Substance Aripiprazol Used in Schizophrenia Therapy**

Known methods of synthesis of aripiprazol – the active pharmaceutical substance used as an antipsychotic preparation in therapy of schizophrenia are presented. Their comparative analysis with the purpose of making “know-how” to implement aripiprazol manufacturing in the territory of Russia due to the import replacing medical products programme is carried out.

**Keywords:** aripiprazol, a substance, schizophrenia, an antipsychotic preparation, a synthesis method, quinolinon, nucleophilic replacement, acylation, cyclization, piperazine, 1,4-dibromobutane, 1,4-dichlorbutane.

В настоящее время в России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года, целью которой является стимулирование организации производства активных фармацевтических субстанций (далее – АФС) для лекарственных средств на территории Российской Федерации.

В связи с этим актуальной задачей является разработка технологий производства импортозамещающих АФС. Одной из таких АФС, принятой нами к разработке, является Арипипразол – антипсихотический препарат, используемый в терапии шизофрении, острых маниакальных приступов типа I при биполярном расстройстве.



**АФС 7-{4-[4-(2,3-Дихлорофенил)пиперазин-1-ил]бутокси}-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он – АРИПИПРАЗОЛ**

© Смирнов А. В., Сахаров В. Н., Дорогов М. В., 2011

Анализ литературы показал, что существуют два основных метода синтеза Арипипразола. Рассмотрим каждый из них.

На Схеме 1 представлен первый метод синтеза Арипипразола, состоящий из пяти стадий.

На первой стадии *m*-анизидин **1** ацилируется 3-хлорпропаноил-хлоридом **2** в присутствии бикарбоната натрия с образованием амида **3**. Реакция протекает в двухфазной системе вода-дихлорметан. Синтез проводят при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Выход продукта **3** составляет 93 % [1].

На второй стадии амид **3** обрабатывают безводным хлоридом алюминия в ДМФА при 140 °С в течение 2 ч, получая 7-гидрокси-3,4-дигидрокарбо-

стирил **4** с выходом 82 % [2]. На этой стадии происходит одновременно замыкание цикла и деметилирование метоксигруппы.

Соединение **4** можно получить на основе исходя из *m*-аминофенола **10**, подвергая его взаимодействию с хлорангидридом **2** (выход 72 %) с последующей циклизацией промежуточного хлорпроизводного **11**. (Схема 2). Преимущества этого варианта – низкая стоимость исходного **10** и его низкая молекулярная масса по сравнению с **1**. Недостаток – меньший выход. Выбор конкретного пути синтеза продукта **4** будет зависеть от общей экономической эффективности обоих вариантов.

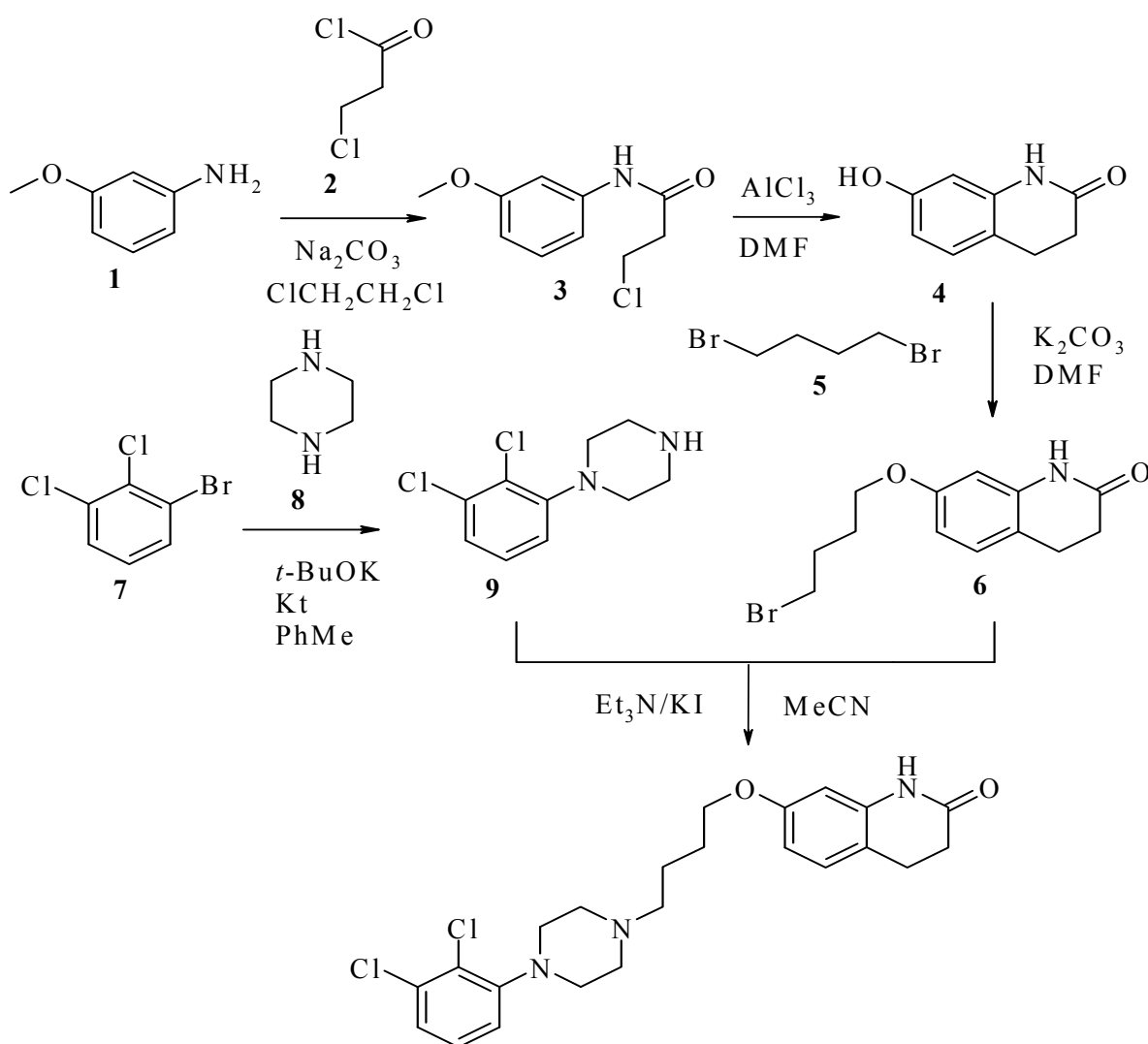


Схема 1

Третья стадия (Схема 1) представляет собой реакцию взаимодействия дигидрохинолинона **4** с 1,4-дибромбутаном **5**. Реакцию проводят в среде ДМФА в присутствии карбоната калия при мольном

соотношении **4:5** = 1:3 при 40 °С в течение 7 ч. Продукт реакции 7-(4-бромбутокс)-3,4-дигидрокарбостирил **6** выделяют с выходом 81 % и с содержанием основного вещества 86 % по данным ВЖХ

[3]. Очистку от примесей предлагается проводить на стадии конечного соединения.

Альтернативно данную реакцию можно проводить в воде в присутствии карбоната калия при мольном соотношении 4:5 = 1:3 при 100 °С в течение 3 ч [4]. Продукт **6** выделяют в чистом виде с помощью хроматографии с выходом 68 %. Кроме того, в патенте [2] предлагается использовать вместо 1,4-дибромбутана **5** 1-бром-4-хлорбутан. Реакцию его с полупродуктом **4** проводят в смеси ацетон-вода в присутствии карбоната калия при 3-кратном мольном избытке 1-бром-4-хлорбутана при комнатной температуре в течение 15 ч. Выход 7-(4-хлорбутокси)-3,4-дигидрокарбостирила **13** по этому методу составляет 94 %. Главный недостаток этого метода заключается в том, что стоимость 1-бром-4-хлорбутана более чем в 10 раз выше стоимости 1,4-дибромбутана **5**.

Перспективным представляется использование на этой стадии в качестве исходного реагента 1,4-дихлорбутана **12** (схема 2).

Четвертая стадия (Схема 1) представляет собой реакцию взаимодействия 1-бром-2,3-дихлорбензола **7** с пиперазином **8**. Данную реакцию проводят в среде толуола в присутствии основания – *трет*-бутоксид калия и каталитического комплекса палладия с 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилом (Кт) при 70 °С в течение 4 ч [5]. Выход 1-(2,3-дихлорфенил)-пиперазина **9** составляет 80 %. Недостатком этой стадии является применение дорогих палладиевых катализаторов.

Альтернативные методы получения продукта **9** представлены в литературе. Получение фенилпиперазинов проводят реакцией взаимодействия соответствующих анилинов с бис(2-бромэтил)амином В частности, в патенте [5] описан синтез различных фенилпиперазинов с использованием данного реагента. Реакцию проводят в воде в присутствии гидроксида калия при 100°С в течение 10 ч.

Более перспективно использование бис(2-хлорэтил)амина **15** (Схема 2). Это соединение обладает меньшей стоимостью и меньшей молекулярной массой.

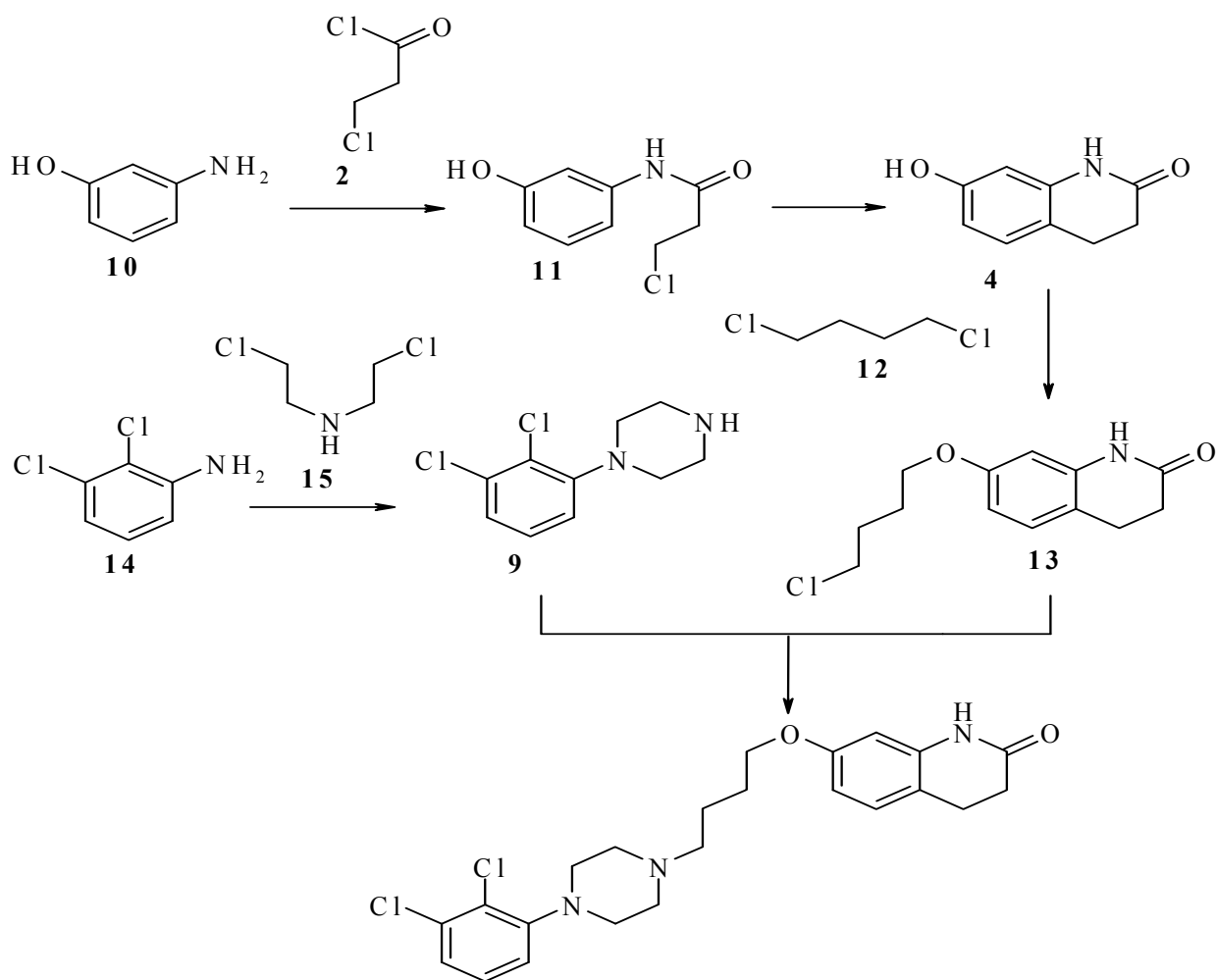


Схема 2

Существует ряд примеров проведения подобных реакция с реагентом **15**. В патенте [6] реакцию 2,3-дихлоанилина **14** с реагентом **15** ведут в смеси *o*-дихлорбензола и гексанола в соотношении 10:1 при кипячении в течение 11 ч. Выход **9** 77 %. В статье [7] реакцию проводят в диметилловом эфире диэтиленгликоля в присутствии карбоната калия и йодида натрия при кипении в течение 3 ч.

На последней стадии получают Арипипразол взаимодействием соединений **6** и **9**. Данную реакцию проводят среде ацетонитрила в присутствии триэтиламина в качестве основания и йодида натрия для ускорения процесса при кипении в течение 3 ч с выходом 90 % [4,8]. Также эту реакцию можно проводить в метаноле в присут-

вии карбоната калия в качестве основания при кипении в течение 8 ч с выходом продукта 87 % [9].

Таким образом, Схему 1 предлагается принять за основу при разработке метода синтеза субстанции с учетом следующих изменений: 1) замена *m*-анизидина **1** на *m*-аминофенол **10** при условии увеличения выхода на первой стадии; 2) замена 1,4-дибромбутана **5** на 1,4-дихлорбутан **13** на третьей стадии; 3) замена реакции взаимодействия 1-бром-2,3-дихлорбензола **7** с пиперазином **8** на реакцию взаимодействия 2,3-дихлоранилина **15** с бис(2-хлорэтил)амином **14**.

С учетом вышеперечисленного, маршрут синтеза Арипипразола, предлагаемый к разработке, представлен на Схеме 2.

### Библиографический список

1. Patent US20030087925. Benzoamide piperidine containing compounds and related compounds [Текст] / O'Neill, B. T., Nagel, A. A., Humphrey, J. M. *et al.*; Pfizer Inc. – Publication date: 08.05.2003. – 98 p.
2. Patent WO2007094009. A novel process for preparation of aripiprazole and its intermediates [Текст] / Ramakrishnan A., Subhash V.D., Dharmesh G.P.; Unichem Lab Ltd. – Publication date: 23.08.2007. – 13 p.
3. Patent WO2008001188. An improved process for the preparation of substantially pure aripiprazole [Текст] / Ambalal Indravadan M., Khamar Baulesh M., Rameshkumar Keval S. *et al.*; Candila Pharmaceuticals Ltd. – Publication date: 03.01.2008. – 22 p.
4. Patent US5006528. Carbostyryl derivatives [Текст] / Yasuo Oshiro T., Seiji Sato I., Nobuyuki Kurahashi T.; Otsuka Pharmaceuticals Co Ltd. – Publication date: 09.04.1991. – 13 p.
5. Torisawa Y. Progress in Arylpiperazine Synthesis by the Catalytic Amination Reaction [Текст] / Nishi T., Minamikawa J. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2002. –10. – P. 4023 – 4027.
6. Patent WO0105765. Cyclic amides and imides having selective antagonist activity at alpha-1d adrenergic receptor [Текст] / Leonardi A ; Barlocco D., Motta G. *et al.*; Recordati chem pharm. - Publication date: 25.01.2001. – 67 p.
7. Elworthy T.R. N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective  $\alpha$ 1-Adrenoceptor Antagonists [Текст] / Elworthy T.R., Ford A.P., Bantle G.W. *et al.* // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1997. – 40. – 17. – P. 2674-2687.
8. Oshiro Y. Novel Antipsychotic Agents with Dopamine Autoreceptor Agonist Properties: Synthesis and Pharmacology of 7-[4-(4-Phenyl-1-piperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone Derivatives [Текст] / Oshiro Y., Sato S., Kurahashi N. *et al.* // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1998. – 41. – 5. – P. 658-667.
9. Patent WO2008059518. Process for preparing crystalline aripiprazole [Текст] / Shah N.S., Dwivedi S.D., Vinchhi K.M., *et al.*; Cadila Healthcare Ltd. – Publication date: 22.05.2008. – 20 P.