

头痛、头晕、疲劳、失眠、视觉异常、坐立不安和夜里梦多等。重者表现为精神病反应如：幻觉、抑郁和惊厥等，但发生率 < 0.5%。通常认为 QNs 的中枢神经系统不良反应与药物性质、药物剂量、机体内阳离子浓度有关。有关研究显示，诺氟沙星和其他氟喹诺酮类药物对中枢神经系统刺激作用呈剂量依赖性<sup>[1,5]</sup>。

本实验中单次慢速 iv KNT009 40、80、160 mg/kg 后不影响小鼠爬杆能力和自发活动，提示在此剂量范围内其对小鼠神经系统无兴奋或抑制作用。

Beagle 犬安全性药理实验结果表明，KNT009 20~40 mg/kg 对 Beagle 犬的心血管系统亦有一定的毒性作用，表现为降低血压、减慢心率和延长 ECG 之 QT 间期；同时，KNT009 可减慢犬呼吸频率和加大呼吸幅度，提示对呼吸系统有一定的抑制作用。而且，KNT009 对心血管和呼吸系统的毒性作用存在一定的剂量依赖关系。加替沙星 40 mg/kg 对犬也有类似 KNT009 40 mg/kg 的心血管作用，但未观察到呼吸抑制作用。

KNT009 安全性药理实验结果提示，其对心血管系统或呼吸系统有一定的影响，但这些作用在实验剂量下均是可逆的，对 CNS 未见明显的影响。因此，KNT009 临床使用时应注意加强对血压和 ECG 的监测，慎用于低血压、心率缓慢及呼吸抑制患者。

## 参考文献：

- [1] Rabinstein E. History of quinolones and their side effects[J]. *Chemotherapy*, 2001, 47 (Suppl 3): 3.
- [2] Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones[J]. *Chemotherapy*, 2001, 47 (Suppl 3): 9.
- [3] Rouveix B. Antibiotic safety assessment[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 21(3): 215.
- [4] Ball P, Mandell L, Patou G, *et al.* A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23(5): 421.
- [5] 张霞光, 李天云. 喹诺酮类抗菌药在临床使用中的不良反应[J]. *国外医药抗生素分册*, 2003, 24(1): 30.
- [6] Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49(4): 593.
- [7] von Keutz E, Schluter G. Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43(Suppl B): 91.
- [8] Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(5): 557.
- [9] Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, *et al.* Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58(1): 32.
- [10] Joshi A, Dimmo T, Vohra Y, *et al.* Preclinical strategies to assess QT liability and torsadogenic potential of new drugs: the role of experimental models[J]. *J Electrocardiol*, 2004, 37(Suppl): 7.

收稿日期:2005-06-16

## 阿立哌唑的制备工艺研究

徐建明, 吴秋业, 孙青婁, 张俊, 俞世冲(第二军医大学药学院有机教研室, 上海 200433)

**摘要** 目的:优化阿立哌唑的制备工艺。方法:以 7-羟基-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮为起始原料,经与 1,4-二溴丁烷醚化后,再与 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪缩合,制得阿立哌唑。结果:醚化时用丙酮替代 DMF 作溶剂,反应副产物减少;由中间体 III 制备终产物 I 原工艺采用萃取法纯化,溶剂消耗多,成本高,本文中改由直接大量多次水洗产品,操作简便,产物纯度符合要求,总收率达到 71.3%。结论:优化后的制备工艺稳定可行,适合工业化生产要求。

**关键词** 阿立哌唑;制备工艺

中图分类号:R971.1<sup>+</sup>43

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2005)05-0269-02

## Research on preparation of aripiprazole

XU Jian-ming, WU Qiu-ye, SUN Qing-yan, ZHANG Jun, YU Shi-chong (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

作者简介:徐建明(1962-),男,硕士,副教授。  
Tel:(021)25070382, E-mail:jmxu@citiz.net

**ABSTRACT Objective:** To optimize the preparation procedure of aripiprazole. **Methods:** 7-hydroxy-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone was used as starting material and etherified with 1,4-dibromobutane, then alkylated with 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine to yield the target compound aripiprazole. **Results:** The DMF was replaced by acetone as solvent when etherification. The extraction purification method in the last step was replaced by washing precipitates with water. Aripiprazole was prepared in overall yield of 71.3%. **Conclusion:** The optimal preparation procedure is stable and available for industrial production.

**KEY WORDS** aripiprazole; preparation; optimization

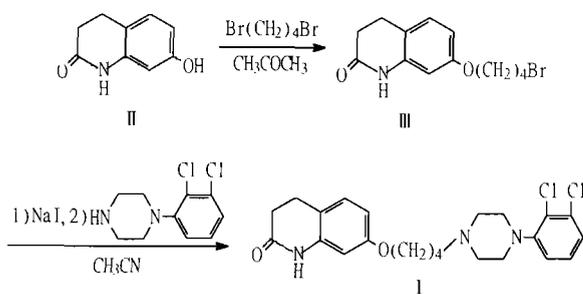
阿立哌唑 (aripiprazole, I), 化学名为 7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基]-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮, 商品名为 abilify, 由美国大冢制药有限公司开发, 于 2002 年 11 月 15 日获美国 FDA 许可。本品用于精神分裂症的治疗, 一般认为, 该药是通过激动突触前多巴胺 D<sub>2</sub> 受体和阻断突触后多巴胺 D<sub>2</sub> 受体活动, 以及部分激动 5-HT<sub>1A</sub> 受体和阻断 5-HT<sub>2A</sub> 受体的联合作用而发挥其疗效的。临床研究结果显示, 用本品治疗后精神分裂症的阳性和阴性症状显著改善, 且体重变化极微, 极少发生锥体外系症状<sup>[1]</sup>。本文参照相关文献制备得到了阿立哌唑并对制备工艺进行了优化研究。

## 1 仪器及试剂

MP-21 型熔点测定仪 (温度计未经校正), 日本 Yamato 公司; 碳酸钾、丙酮、1,4-二溴丁烷、无水乙醇、碘化钠、乙腈、三乙胺 (分析纯, 上海化学试剂公司); 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪 (百灵威上海试剂有限公司, 纯度大于 98%)。

## 2 方法与结果

### 2.1 合成路线



### 2.2 合成实验部分

**2.2.1 7-(4-溴丁氧基)-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮(III)的制备** 在 100mL 园底烧瓶中, 加入 7-羟基-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮(II) (16.3g, 0.1mol)、1,4-二溴丁烷 (64.8g, 0.3mol)、碳酸钾 (13.8g, 0.1mol) 和丙酮 400mL, 搅拌回流 25h, 冷却至室温, 滤出沉淀, 再蒸去溶剂, 剩余物减压

蒸馏, 蒸去过量的 1,4-二溴丁烷, 最后的残余物用乙醇重结晶, 得白色结晶 III (24.70g, 82.9%), mp 110.0-111.0°C (文献<sup>[2]</sup>: 收率 78%, mp 110.5-111.0°C)。

**2.2.2 7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基]-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮(I)的制备** III (29.8g, 0.1mol)、碘化钠 (30g, 0.2mol) 及乙腈 (500mL) 混合, 搅拌加热至回流, 30min 后放冷至室温后, 再加 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪 (32.8g, 0.142mol) 和三乙胺 (30.0mL, 0.22mol) 搅拌加热至回流 5h, 充分冷却后析出大量白色晶体, 抽滤, 多次大量水洗, 干燥, 用乙醇重结晶, 得 I (38.5g, 86.0%), mp 139.0-139.5°C (文献<sup>[2]</sup>: 收率 87%, mp 139.0-140.0°C)。元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>): C/H 实测值与理论值偏差在 0.3% 以内。

## 3 讨论

文献<sup>[2-3]</sup>以 7-羟基-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮(II)为起始原料, 经 1,4-二溴丁烷在 DMF 或水中进行醚化生成 7-(4-溴丁氧基)-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮(III)后, 再与 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪缩合制得 I。本文在此基础上对工艺进行了改进: 文献<sup>[2]</sup>醚化时用 DMF 作溶剂, 反应副产物较多, 本文改用丙酮为溶剂后, 中间体 III 的收率由 78% 提高到 82.9%; 本工艺还简化了由 III 制备终产物 I 过程中的纯化工艺, 原萃取法<sup>[2]</sup>溶剂消耗多, 成本高, 改由直接大量多次水洗产品后, 操作简便, 适合工业化生产要求。

## 参考文献:

- [1] 张鸿燕, 马弘. 阿立哌唑[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(10): 868.
- [2] Oshiro Y, Sato S, Kurahashi N, et al. Antipsychotic agents with dopamine agonist properties: synthesis and pharmacology of 7-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl) butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone derivatives[J]. J Med Chem, 1998, 41(5): 658.
- [3] Oshiro Y, Sato S, Kurahashi N, et al. Carbostyryl Derivatives[P]. US: 5006528, 1991-4-9.

收稿日期: 2005-07-05