

А.В. Смирнов, М.Ю. Соловьев, М.В. Дорогов

Анализ известных методов синтеза ганцикловира – активной фармацевтической субстанции, используемой в составе противовирусных препаратов

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 ганцикловира – активной фармацевтической субстанции, используемой в составе противовирусных препаратов. Проведен их сравнительный анализ с целью создания “ноу-хау” для внедрения производства ганцикловира на территории России по программе импортозамещения лекарственных средств.

Ключевые слова: ганцикловир, субстанция, метод синтеза.

A.V. Smirnov, M.Ju. Soloviev, M.V. Dorogov

The Analysis of Known Methods of Ganciclovir Synthesis – an Active Pharmaceutical Substance Used as an Antiviral Drug

Known methods of ganciclovir synthesis – an active pharmaceutical substance used as an antiviral drug are represented. Their comparative analysis is done as a key-step of “know-how” creation for introduction of ganciclovir manufacture in the Russian Federation territory.

Key words: ganciclovir, substance, method of synthesis.

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 ганцикловир – противовирусный препарат, используемый в терапии и для профилактики цитомегаловирусной инфекции.

Разработка технологии начинается с анализа известных методов синтеза, описанных в литературе, их сравнения и выявления достоинств и недостатков. Анализ литературы показал, что существует четыре основных метода синтеза ганцикловира. Рассмотрим подробнее каждый из них.

На схеме 1 представлен первый метод синтеза ганцикловира **9**, состоящий из пяти стадий. Общий выход метода составляет 24%.

На первой стадии бензиловый спирт **1** вступает в реакцию замещения атома хлора и присоединения с раскрытием оксиранового цикла в эпихлоргидрине **2** в присутствии гидроксида калия, с образованием спирта **3**. Реакция протекает в воде с использованием четвертичной аммониевой соли, выступающей в роли катализатора межфазного переноса. Синтез проводят при 60–80 °С в течение двух суток. Выход составляет 88 % [1].

На второй стадии полупродукт **3** обрабатывают параформом с соляной кислотой в дихлорметане при 0 °С в течение 3 ч, получая галогенпроизводное **4** с выходом 90 % [2].

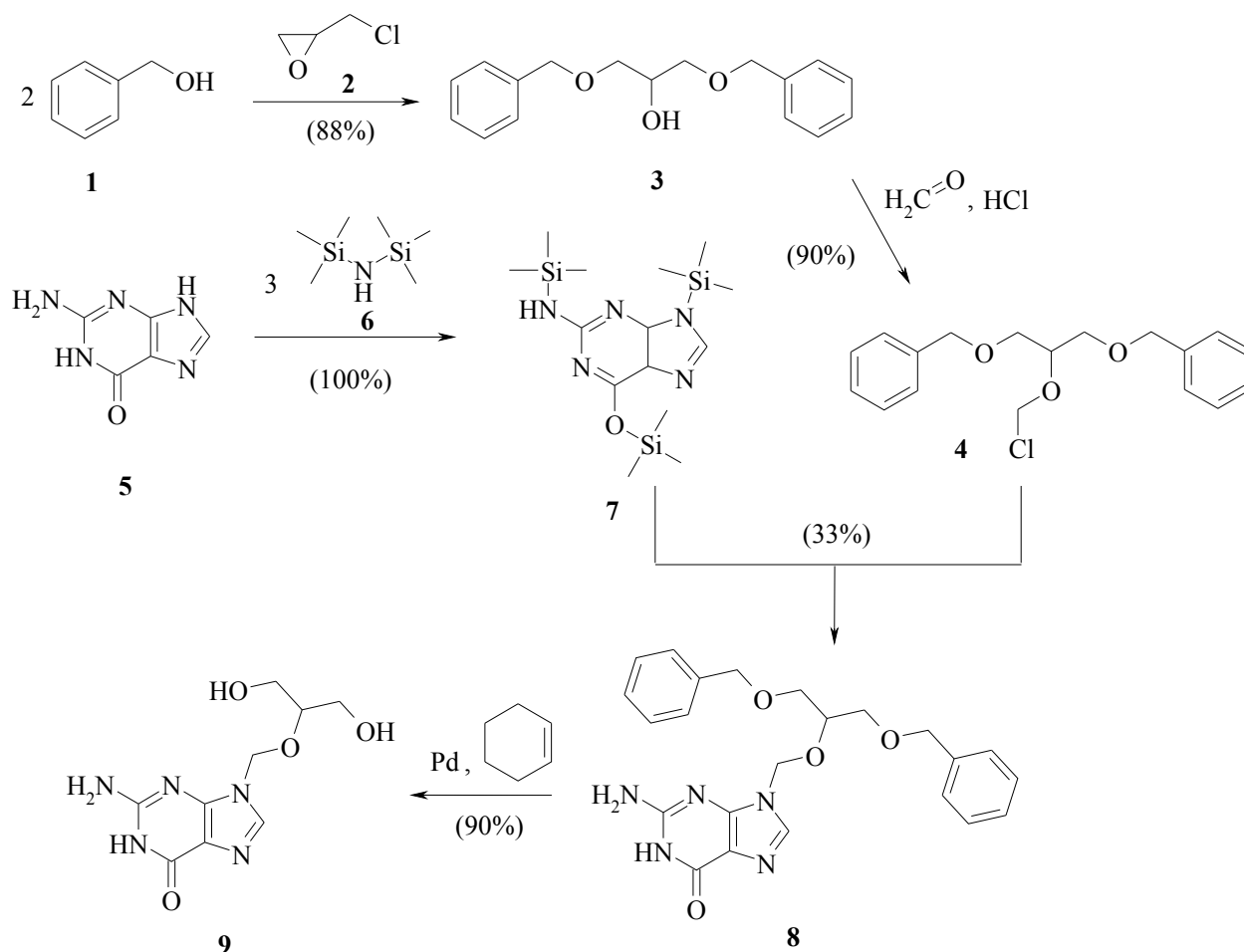
Третья стадия представляет собой реакцию взаимодействия гуанина **5** с избытком гексаметилдисилазана **6**. Продукт реакции **7** не выделяют и используют на следующей стадии без очистки [3].

Продукт замещения **8** образуется в реакции замещения атома галогена в соединении **4** на гуаниновый фрагмент. Выход реакции составляет, как правило, не более 33%, что объясняется образованием двух изомеров в реакции замещения по 7-му (нежелательный изомер) и 9-му ато-

мам (необходимый полупродукт) и необходимости их хроматографического разделения [4].

На последней стадии соединение **8** обрабатывается циклогексеном в присутствии палладия в течение 5 ч, что приводит к расщеплению эфирных групп до спиртовых, с образованием ганцикловира **9** с выходом 90 % [5].

Схема 1

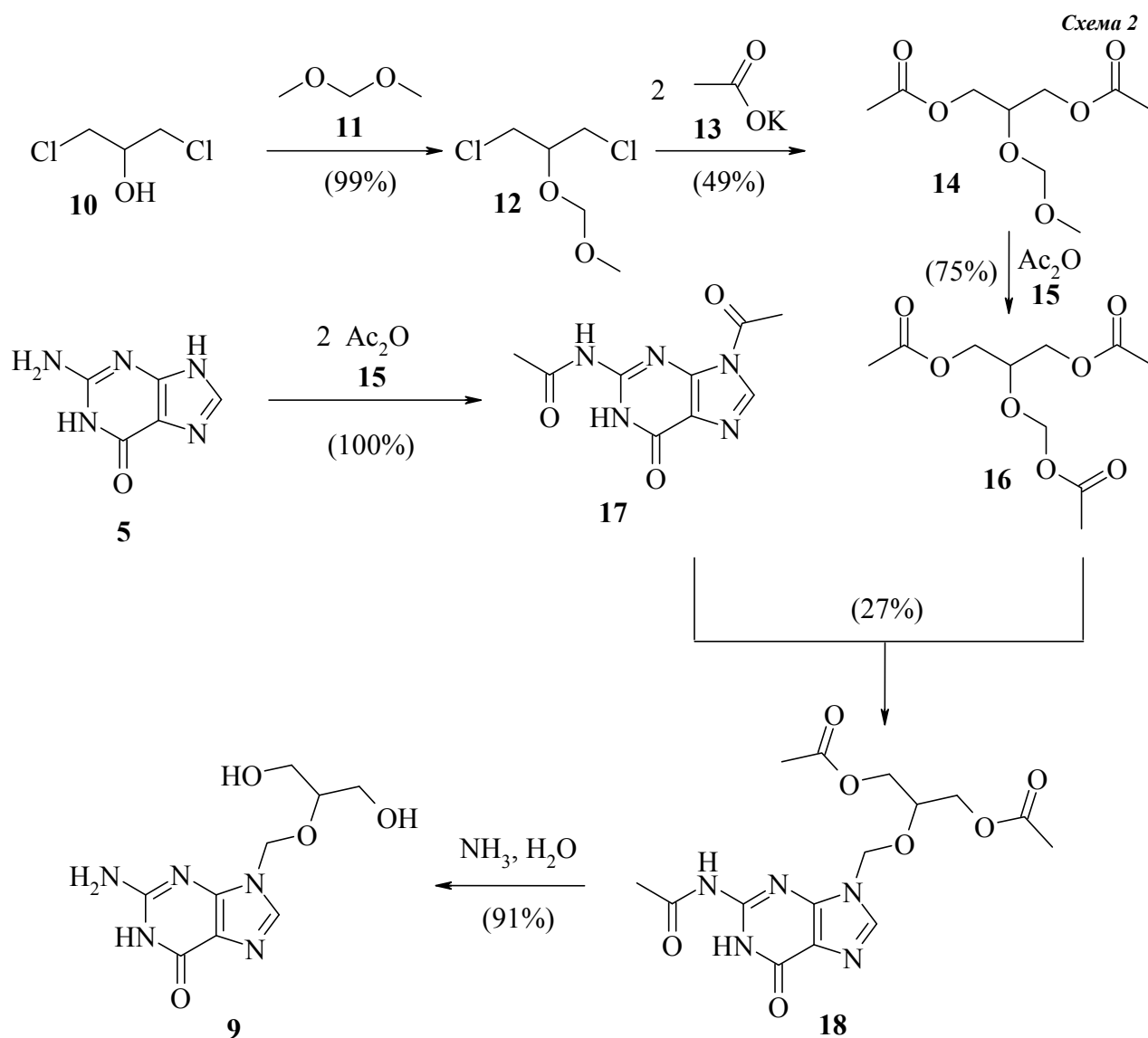


Серьезным недостатком данного метода является нерегиоселективное протекание четвертой стадии, приводящее к низкому выходу продукта и необходимости проведения хроматографической очистки.

На схеме 2 представлен второй метод синтеза ганцикловира, состоящий из шести стадий. Общий выход метода составляет 9%.

На первой стадии, протекающей почти с количественным выходом, дихлоризопропанол **10** взаимодействует с диметоксиметаном **11** в присутствии пентоксида фосфора в дихлорметане, с образованием дигалогенпроизводного **12** [6].

Далее атомы галогена в соединении **12** замещаются на ацетатные группы в реакции с ацетатом калия **13** в условиях межфазного катализа в диметилсульфоксиде. Выход составляет 49 % [7].



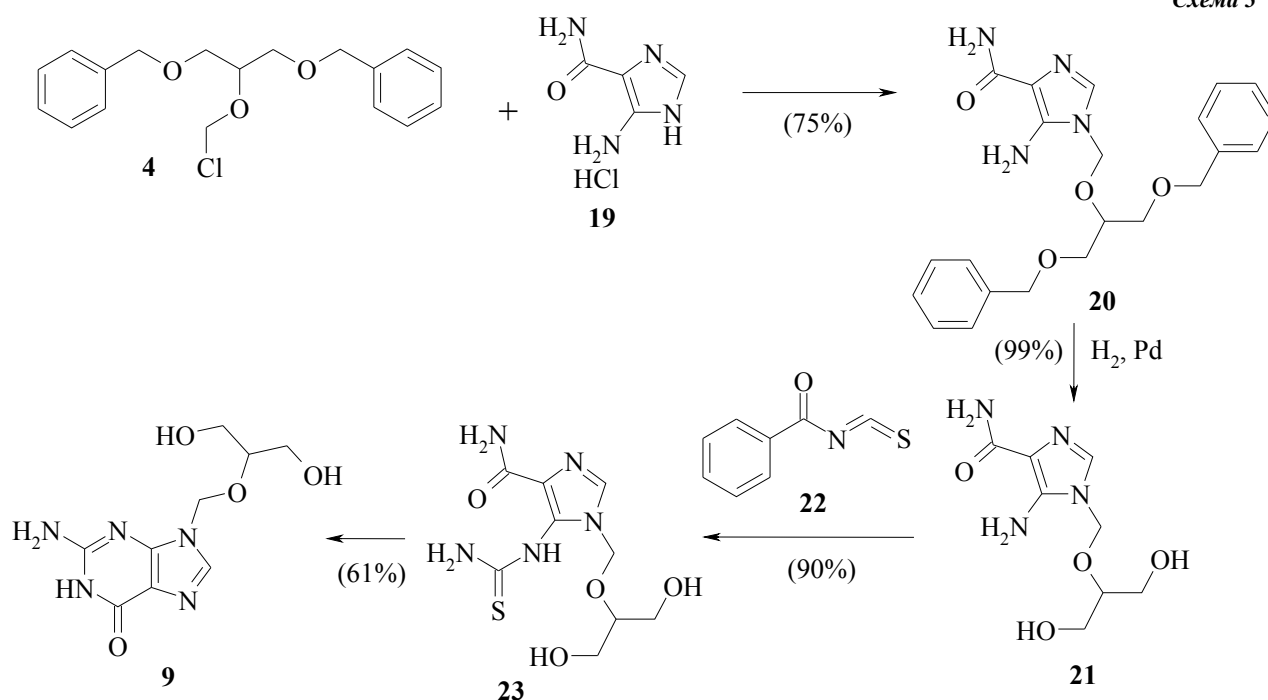
В третьей и четвертой стадиях реагент **14** и гуанин **5** реагируют с уксусным ангидридом с образованием ацетильных производных **16** и **17** с выходами 100% и 75% соответственно [7,8].

Пятая стадия - замещение ацетильной группы на алкильную – является слабым местом данного метода из-за низкого выхода целевого полупродукта **18** (27%).

В данном случае аналогично образованию соединения **8** в реакции образуются два изомера, которые разделяются только с помощью хроматографии и перекристаллизации [9].

Снятие ацетильной защиты с аминогруппы и двух гидроксильных групп водным раствором аммиака завершает синтез ганцикловира с выходом 91 % [10].

Схема 3



Третий метод, состоящий из шести стадий (представлены четыре, синтез соединения **4** описан ранее на схеме 1) и представленный на схеме 3, не предполагает использование в качестве стартового соединения гуанин **5**, что позволяет избежать образования изомеров на стадии алкилирования атома азота имидазольного цикла. Вместо гуанина **5** авторы работы [11] использовали 5-амино-4-имидазол карбоксамид **19**, который алкилируется с выходом 75%. Синтез карбоксамида **20** проводили в диметилформамиде в присутствии гидроксида калия при 0-5 °С.

Далее соединение **20** подвергалось обработке водородом в присутствии палладия, что приводило к снятию бензильной защиты спиртовых групп с образованием полупродукта **21**. Выход 99 % [11].

Последние две стадии приводили к последовательному получению тиомочевины **23** с выходом 90% в реакции с бензоилтиоизоцианатом **22**

и ее циклизации до ганцикловира в присутствии щелочи [11].

Отметим, что явным плюсом данного метода является более высокий общий выход ганцикловира **9** – 32%. Однако дороговизна исходного карбоксамида **19** по сравнению с гуанином (в десятки раз) делает метод экономически нецелесообразным.

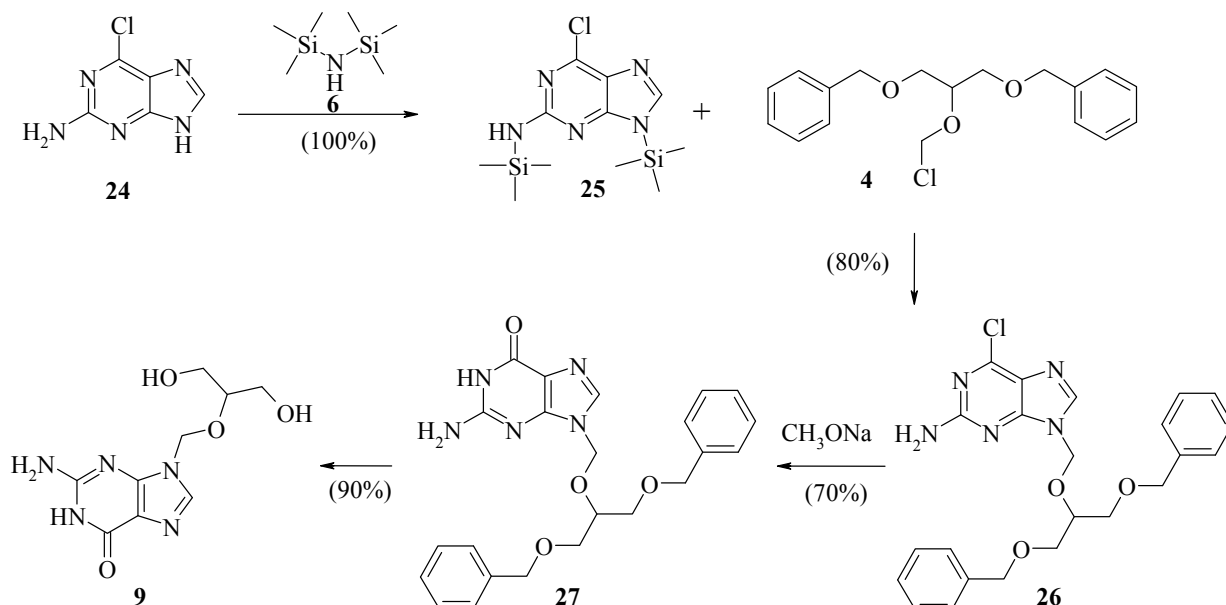
Четвертый метод основывается на применении в качестве исходного основного субстрата хлоргуанина **24** (схема 4). Метод состоит из шести стадий (на схеме представлено 4) с общим выходом 50%. Высокий общий выход получен благодаря региоселективной реакции алкилирования хлоргуанина **24** реагентом **4**. Реакция протекает в среде бензола в присутствии цианида ртути с выходом соединения **26** 80% [12].

Следующей стадией является реакция замещения атома хлора на гидроксигруппу под дей-

ствием метилата натрия и далее воды. Выход полупродукта **27** составил 70% [12].

Завершает синтез ганцикловира реакция расщепления эфира **27** под действием системы циклогексен-палладий с выходом 90% [12].

Схема 4



Четвертый метод имеет явные преимущества перед первыми тремя из-за большого общего вы

хода, а также доступности и дешевизны исходного хлоргуанина, сравнимыми с гуанином.

Библиографический список

1. Hisao N. Polyols of a Cascade Type as a Water-Solubilizing Element of Carborane Derivatives for Boron Neutron Capture Therapy [Текст] / Hisao N., Gerald W.J., Hiroyuki N. *et al* // Journal of Organic Chemistry. – 1992. – 57. – p. 435.
2. Masataka Y. Synthesis and antiviral activity of 1,2,3-triazole and 8-azapurine derivatives bearing acyclic sugars [Текст] / Masataka Y., Eiko N., Keiko S. *et al* // Heterocycles. – 1990. – 31. – p. 1669 – 1685.
3. Kelley J.L. Purine Acyclic Nucleosides. Nitrogen Isosteres of 9-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]guanine as Candidate Antivirals [Текст] / Kelley J.L., Krochmal M.P., Schaeffer H.J. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1981. – 24. – p. 1528 – 1531.
4. Zheng Q.-H. An improved total synthesis of pet HSV-TK gene reporter probe [^{18}F]FHPG [Текст] / Zheng Q.-H., Wang J.-Q., Fei X. *et al* // Journal of La-

belled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 2003. – 46. – p. 221.

5. Hakmelahi G.H. Catalytic Effect of Tetrabutylammonium Fluoride in the Preparation of Secoribonucleosides [Текст] / Hakmelahi G.H., Khalafi-Nezhad A. // Helvetica Chimica Acta. – 1989. – 72. – p. 1495 – 1500.

6. Crimmins M.T. A unified approach to the enantioselective synthesis of 2,6-cis and trans disubstituted tetrahydropyranones [Текст] / Crimmins M.T., Diaz C.J., Emmitte K.A. // Heterocycles. – 2004. – 62. – p. 179 – 184.

7. Patent 167385 Europe. Antiviral compounds, treatment and formulations [Текст] / Beauchamp L.M., Demiramda P.M.S., Krenitsky T.A.; THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED. – Publication date: 08.01.1986. – 24 P.

8. Patent 4423050 U.S.A. 9-(1,3-Dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine as antiviral agent [Текст] / Verheyden J.P.H., Martin J.C.; Syntex Inc. – Publication date: 27.12.1983. – 6 P.
9. Patent 200448380 ; Process for the synthesis of ganciclovir [Текст] / Suresh B.J., Chandra R.P., Yatendra K.; RANBAXY LABORATORIES LIMITED. – Publication date: 10.06.2004. – 15 P.
10. Boryski J. A facile synthesis of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine (Ganciclovir) from guanjsine [Текст] / Boryski J., Golankiewicz B. // Synthesis. – 1999. – 4. – p. 625 – 628.
11. Boerge A. A simple and efficient synthesis of 9-substituted guanines. Cyclodesulfurization of 1-substituted 5-[(thiocarbamoyl)amino]imidazole-4-carboxamides under aqueous basic conditions [Текст] / Boerge A., Priess C.F., Juhl-Christensen J. *et al* // Journal of Organic Chemistry. – 1991. – 56. – p. 2139 – 2143.
12. Ogilvie K.K. Biologically active acyclonucleosides. II. The synthesis of 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine [Текст] / Ogilvie K.K., Cheriyan Y.O., Radatus B.K. *et al* // Canadian journal of Chemistry. – 1982. – 60. – p. 3005 – 3010.