

ХИМИЯ

УДК 547.7/8

А. В. Смирнов, Е. Е. Шалыгина, М. В. Дорогов

Сравнительный анализ известных методов синтеза диданозина – противовирусного препарата

Проведен сравнительный анализ известных методов синтеза диданозина – активной фармацевтической субстанции, используемой как противовирусный препарат для лечения ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: диданозин, субстанция, дженерик, метод синтеза, стереоселективный синтез, восстановление, L-глутаминовая кислота, инозин, аденазиндезаминаза, ацилирование, дидеоксиаденозин трифосфат, лактонизация, аденин.

A. V. Smirnov, E. E. Shalygina, M. V. Dorogov

The Comparative Analysis of Known Methods of the Didanosine Synthesis – the Antiviral Drug is made

The comparative analysis of known methods of the didanosine synthesis is done.

Keywords: didanosine, a substance, a generic drug, a method of the synthesis, a stereoselective synthesis, reduction, L-glyutaminc acid, inosine, adenosine deaminase, acylation, dideoxyadenosine triphosphate, laktonization, adenine.

Данная работа выполнена в рамках Договора № 02. G 25.31.0019 от 12 февраля 2013 года между Закрытым акционерным обществом «Р-Фарм» и Министерством образования и науки Российской Федерации об условиях предоставления и использования субсидии на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства, выполняемого с участием Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», и Договора № 121119 от 19 ноября 2012 года между ЗАО «Р-Фарм» и ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского» о «Разработке инновационных технологий производства импортозамещающих активных фармацевтических субстанций на основе методов биологического катализа и ферментативного синтеза».

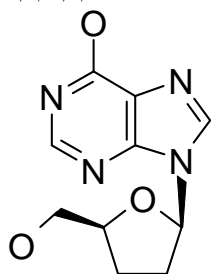
В настоящее время в России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года, целью которой

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. Одна из таких АФС, принятая нами к разработке, – Диданозин – противовирусное средство, представляющее собой синтетический аналог пуринового нуклеозида диоксиаденозина [1]. Диданозин *in vitro* ингибирует репликацию ВИЧ в клеточных культурах животного и человека. После проникновения в клетку под действием ферментов он превращается в активный метаболит – дидеоксиаденозин трифосфат (ддАТФ), который тормозит инверсивную транскриптазу ВИЧ, нарушая синтез ДНК.

В недавнем прошлом основными методами получения диданозина являлись стереоселективный синтез соответствующего оксиметилтетрагидрофурана и его внедрение в аденин или дидеоксигенирование инозина. Примером первого направления является Схема 1 [2].

АФС 9-[(2*R*,5*S*)-5-(Гидроксиметил)оксолан-2-ил]-6,9-дигидро-3*H*-пурин-6-он для ЛС с МНН
ДИДАНОЗИН



9

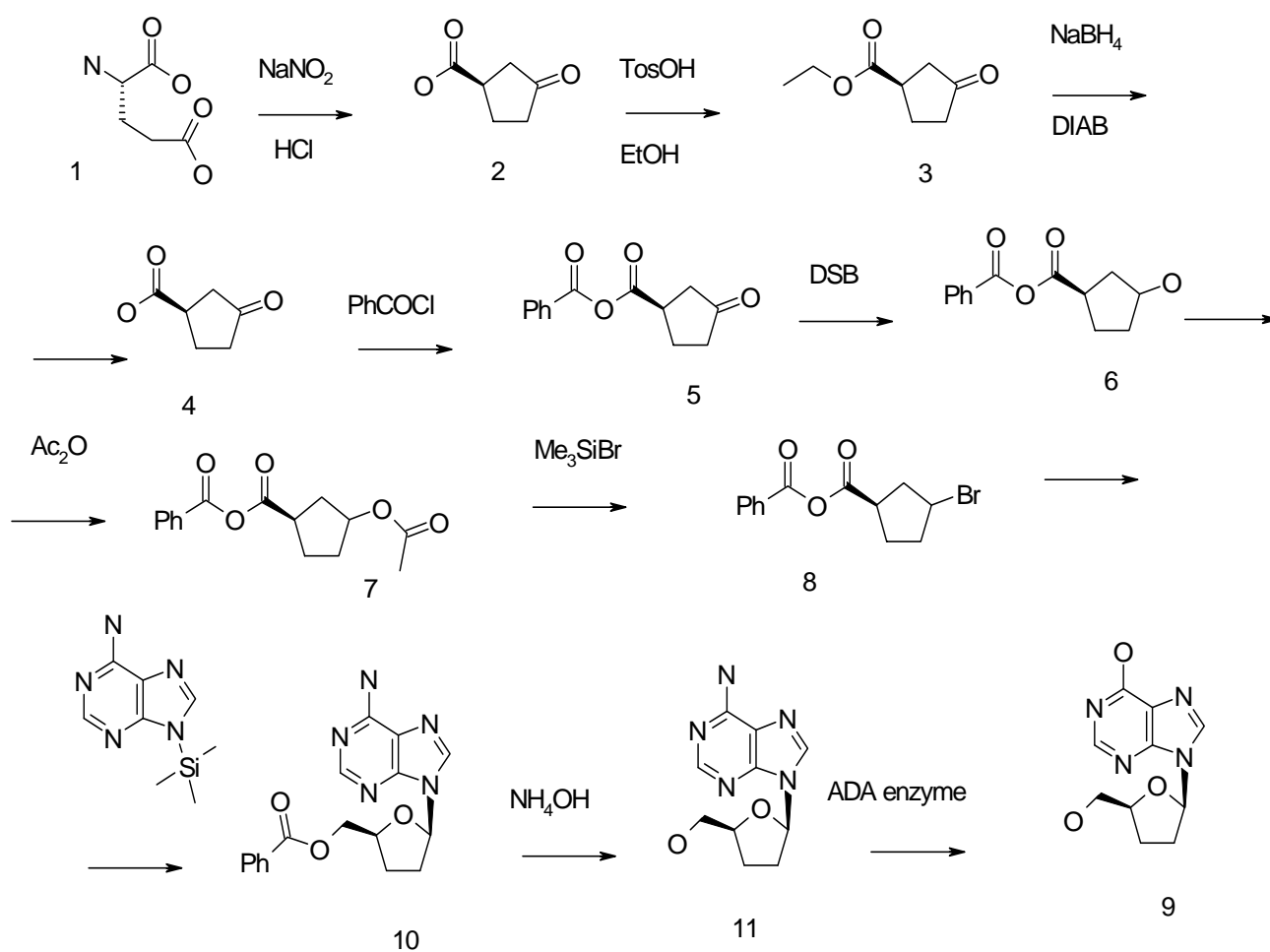


Схема 1

В качестве исходного реагента взята L-глутаминовая кислота **1**. На первой стадии проводится стереоспецифичное дезаминирование-лактонизация, приводящая к (*S*)-(+)- γ -карбоксив-бутиролактону **2**, который после этерификации до **3** восстанавливается боргидридом натрия, бензоилируется, а затем взаимодействует с диизоамилбораном (DSB). После замены ацетокси-

группы на атом брома действием триметилсилл-бромида производят внедрение 2-бром-бензоилоксиметилтетрагидрофурана **8** в структуру триметилсилилаktivированного аденина **9**. Дезаминирование интермедиата **10** осуществляется ферментативно (аденазиндезаминаза) [3].

Одним из примеров дидезоксигенирования инозина **11** является Схема 2 [4].

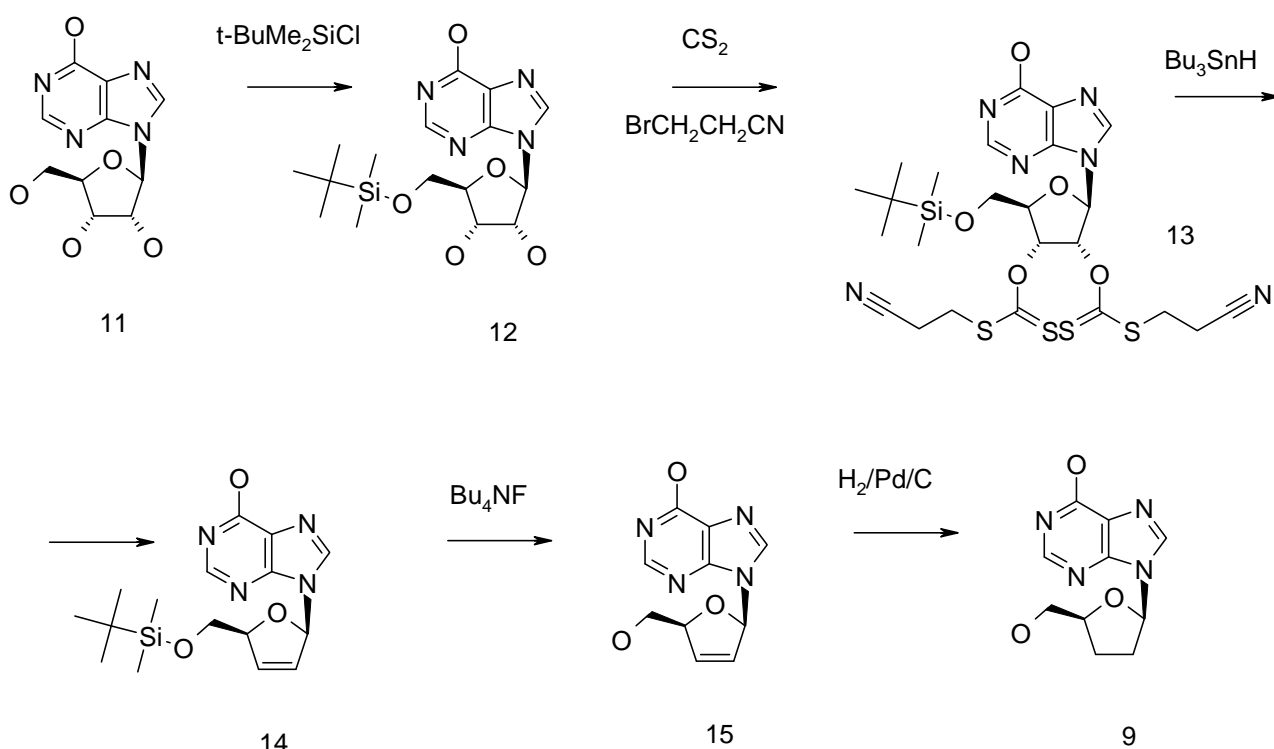


Схема 2

В качестве защитной группы используется *tert*-бутилдиметил-силильная, действием 2-бромпропионитрила и сероуглерода защищенный инозин **12** переводится в соответствующее сульфонилкарботиоильное производное **13**, которое действием трибутилстаннана превращается в 2,5-дигидрофуран **14**.

«Снятие» *tert*-бутилдиметилсилильной защиты и восстановление водородом на палладии дает Диданозин **9**.

В современной литературе найдены новые, наиболее совершенные и компактные способы синтеза диданозина. Примером может служить метод, представленный на Схеме 3 [5].

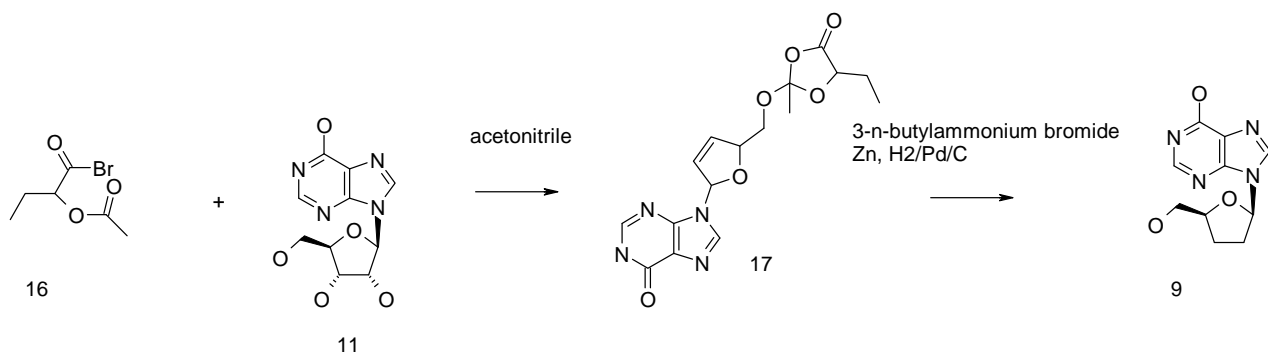


Схема 3

Инозин **11** суспензируют в ацетонитриле и прибавляют 2-ацетоксибутирил бромид, реакцию ведут 3 часа при 20–25 °С. Далее реакционное вещество **17** переводят в тетрагидрофуран и добавляют цинковый порошок. Температура реакционной массы медленно поднимается до 27–30 °С и затем реакционную смесь перемешивают при 35 °С в течение 3 часов. Особое значение в

данном методе имеют способ ликвидации защиты, взаимодействия цинка и тетрабутиламмония бромида. Цинк удаляется путем осаждения из органической фазы, в виде сульфида цинка, путем добавления раствора щелочных или щелочноземельных металлов, сульфидов к органической фазе. Дальнейшее восстановление водородом на палладии дает Диданозин **9**.

На Схеме 4 [6, 7] представлен более совершенный синтез диданозина. Региоселективное дезоксигенирование гидроксильных групп инозина и получение соответствующего производного 3-фторметилхлорбензоила. Дезоксигениро-

вание осуществляется через фотоиндуцированный перенос электрона (PET), в качестве фотосенсибилизатора используются производные карбазола.

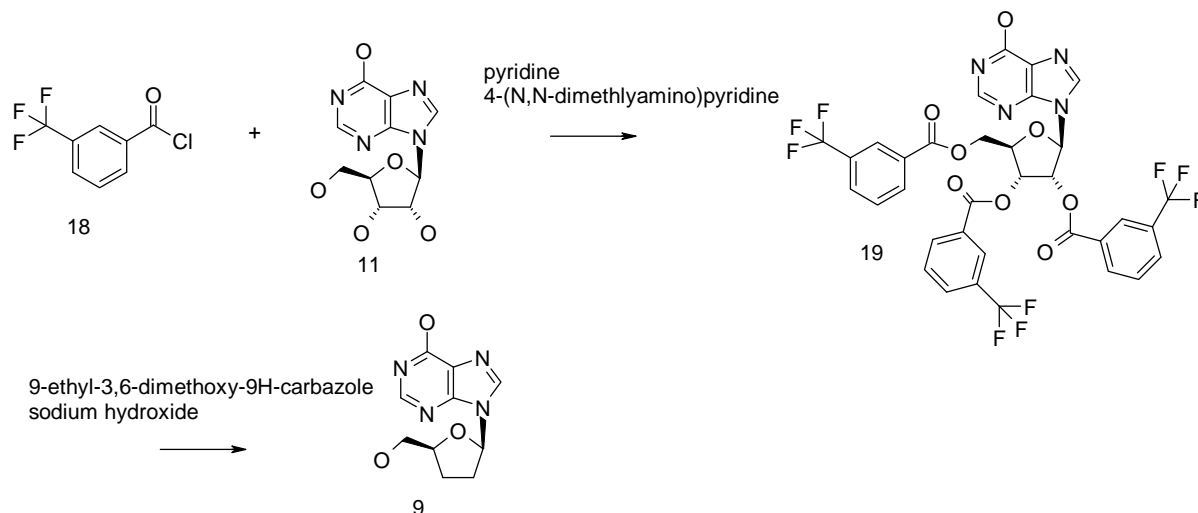


Схема 4

Дальнейшее дезоксигенирование производных 3-фторметилхлорбензоила в фотохимическом проточном реакторе с кварцевыми трубками, алюминиевым зеркалом при температуре 45–50°C, давлении 1034,32 рг. ст. и УФ-облучении

приводит к получению диданозина **9**. Особенностью этого метода являются высокая селективность, высокий выход и короткое время реакции (20 минут).

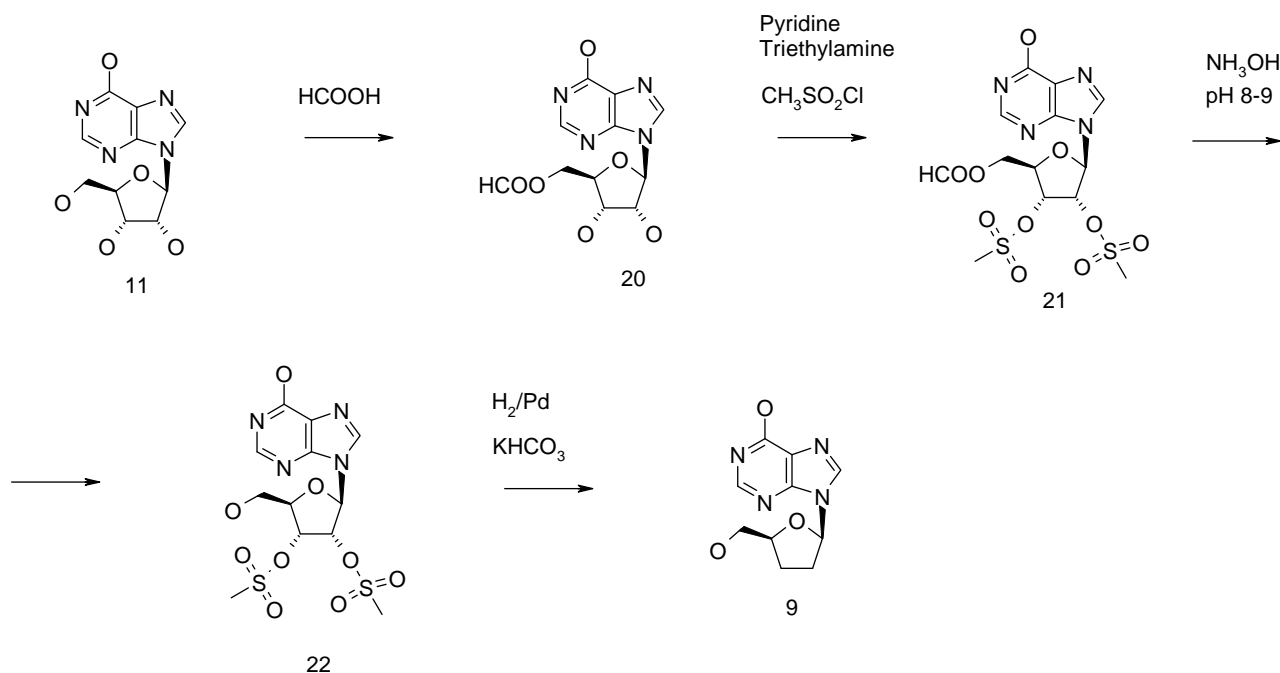


Схема 5

Следующий способ синтеза диданозина, представленный на схеме 5 [8], также заключается в введении защиты и дезоксигенировании

инозина. Ионизин **11** подвергают селективному ацилированию по оксиметильной группе муравьиной кислотой при температуре 20–25°C в

течение 24 часов. Далее в продукт **20** по месту гидроксильных групп вводят сульфонильную группу с помощью мезилхлорида, пиридина и триэтиламина, реакцию ведут при температуре до 5°C, контролируют степень завершения с помощью ТСХ. С продукта **21** снимают защиту в

водном растворе аммиака в течение 16 часов при комнатной температуре. Продукт **22** подвергают гидрированию в изопропиловом спирте в присутствии гидрокарбоната калия и палладия на угле. Особенностью этого способа является его простота и доступность исходных компонентов.

Библиографический список

1. <http://www.reles.ru/cat/drugs/Didanosine/>
2. Taniguchi M. Stereoselective synthesis of D-ribose from L-glutamic acid / Taniguchi M., Koga K., Yamada S. // *Tetrahedron*. – 1974. – 30. – P. 3547–52.
3. Farina V. 2',3'-dideoxynucleosides for AIDS chemotherapy / Farina V., Benigni D. A. // *Tetrahedron Lett* – 1988. – 29. – P. 1239–42.
4. Webb R. R. Synthesis of 2',3'-dideoxyinosine / Webb R. R., Wos J. A., Martin, J. C. *et al* // *Nucleosides & Nucleotides* – 1988. – 7. – p. 147–53.
5. Patent WO2005/12325. Process for preparing 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxynucleosides and 2',3'-dideoxynucleosides / Clariant Life Science Molecules (Italia) SpA – Publication date: 05-08-2003. – 16 p.

6. Shen Bo. Continuous flow photocatalysis enhanced using an aluminum mirror: rapid and selective synthesis of 20-deoxy and 20,30-dideoxynucleosides / Shen Bo, Bedore W., Sniady A., Jamison T. // *Chemical Communications*. – 2012. – 48. – P. 7444–7446.
7. Wang Z. Stereocontrolled Syntheses of Deoxyribonucleosides via Photoinduced Electron-Transfer Deoxygenation of Benzoyl-Protected Ribo- and Arabinonucleosides/ Wang Z., Prudhomme D., Buck J. R., Park M., Rizzo C. J. // *Journal of Organic Chemistry* – 2000. – 65 – P. 5969–5985.
8. Antonov K. V. New approach to the synthesis of 2',3'-dideoxyadenosine and 2',3'-dideoxyinosine / Antonov K. V., Konstantinova I. D., Miroshnikov A. I. // *Nucleosides & Nucleotides* – 1998. – 17 – P. 153–160.

Bibliograficheskij spisok

1. <http://www.reles.ru/cat/drugs/Didanosine/>
2. Taniguchi M. Stereoselective synthesis of D-ribose from L-glutamic acid / Taniguchi M., Koga K., Yamada S. // *Tetrahedron*. – 1974. – 30. – P. 3547–52.
3. Farina V. 2',3'-dideoxynucleosides for AIDS chemotherapy / Farina V., Benigni D. A. // *Tetrahedron Lett* – 1988. – 29. – P. 1239–42.
4. Webb R. R. Synthesis of 2',3'-dideoxyinosine / Webb R. R., Wos J. A., Martin, J. C. *et al* // *Nucleosides & Nucleotides* – 1988. – 7. – p. 147–53.
5. Patent WO2005/12325. Process for preparing 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxynucleosides and 2',3'-dideoxynucleosides / Clariant Life Science Molecules (Italia) SpA. – Publication date: 05-08-2003. – 16 p.
6. Shen Bo. Continuous flow photocatalysis enhanced

- using an aluminum mirror: rapid and selective synthesis of 20-deoxy and 20,30-dideoxynucleosides / Shen Bo, Bedore W., Sniady A., Jamison T. // *Chemical Communications* – 2012. – 48. – P. 7444–7446.
7. Wang Z. Stereocontrolled Syntheses of Deoxyribonucleosides via Photoinduced Electron-Transfer Deoxygenation of Benzoyl-Protected Ribo- and Arabinonucleosides/ Wang Z., Prudhomme D., Buck J. R., Park M., Rizzo C. J. // *Journal of Organic Chemistry* – 2000. – 65 – P. 5969–5985.
8. Antonov K. V. New approach to the synthesis of 2',3'-dideoxyadenosine and 2',3'-dideoxyinosine / Antonov K. V., Konstantinova I. D., Miroshnikov A. I. // *Nucleosides & Nucleotides* – 1998. – 17 – P. 153–160.