

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

Способы получения монтелукаста – лекарственного бронхолитического средства

Представлены известные методы синтеза монтелукаста – активной фармацевтической субстанции, используемой как бронхолитическое средство. Проведен их сравнительный анализ с целью создания «ноу-хау» для внедрения производства монтелукаста на территории России по программе импортозамещения лекарственных средств.

Ключевые слова: монтелукаст, субстанция, дженерик, бронхолитическое средство, метод синтеза, алкилирование, нуклеофильное замещение, гидролиз, стереоизомер, хинолин, метилмагний бромид, натриевая соль.

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

The Synthesis of Montelukast – a Broncholytic Drug

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

Keywords: montelukast, a substance, a generic drug, a broncholytic drug, a method of the synthesis, alkylation, nucleophilic substitution, hydrolyze, stereoisomer, quinoline, methylmagnesium bromide, sodium salt.

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».

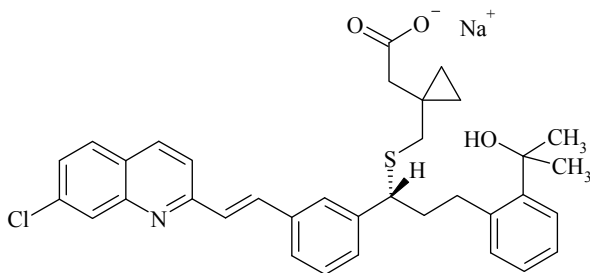
В настоящее время в России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года, целью которой является стимулирование организации производства активных фармацевтических субстанций (далее – АФС) для лекарственных средств на территории Российской Федерации.

Данное исследование проведено в рамках реализации Стратегии развития фармацевтической промышленности, утвержденной на период до 2020 года [1]. Цель данной программы – создание благоприятных условий для производства на территории Российской Федерации активных фармацевтических субстанций (далее – АФС), входящих в состав лекарственных препаратов.

В связи с этим актуальной задачей является разработка технологий производства импортозамещающих АФС. Одна из таких АФС, принятая нами к разработке, – Монтелукаст – бронхолитический препарат.

Монтелукаст является антагонистом лейкотриеновых рецепторов, селективно ингибирует CysLT1-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) эпителия дыхательных путей, а также предотвращает у больных бронхиальной астмой бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинилового лейкотриена LTD₄. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного LTD₄. Применение монтелукаста в дозах, превышающих 10 мг 1 раз/сут, не повышает эффективность препарата. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 ч после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную бета2-адреномиметиками [2].

АФС Натриевая соль 1-///(R)-M-/(E)-2-(7-Хлор-2-хинолил)винил-/альфа-/O-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенетил/бензил/тио/метил/циклопропан-уксусной кислоты – **МОНТЕЛУКАСТ**



Разработка технологии начинается с анализа известных методов синтеза, описанных в литературе, их сравнения и выявления достоинств и

недостатков. Анализ литературы показал, что существует несколько схем его синтеза. Рассмотрим подробнее каждый из них.

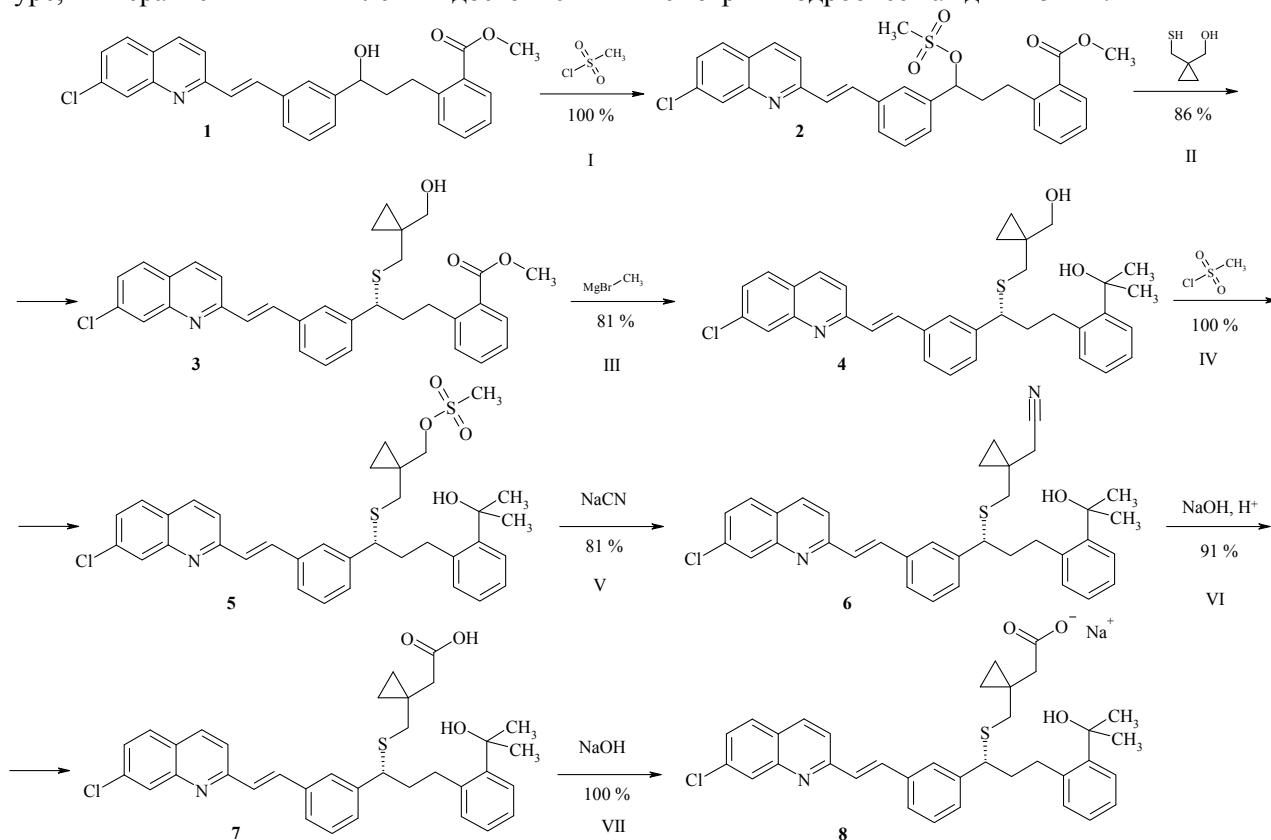


Схема 1

Патент [3] описывает процесс получения монтелукаста, исходя из соединения 1 (Схема 1). На первой стадии процесса получают мезилированное производное 2 с количественным выходом, из которого при взаимодействии с тиоспиртом на второй стадии образуется производное 3. Взаимодействием метилмагнийбромида с эфиром 3 в условиях реакции Гриньяра получают третичный спирт 4, дальнейшее взаимодействие которого с метансульфонилхлоридом приводит к образова-

нию соединения 5. Нуклеофильным замещением метансульфонильной группы в соединении 5 получают нитрил 6, дальнейшим гидролизом которого в водной щелочной среде с последующим подкислением получают кислоту 7. Натриевая соль 8 (монтелукаст) получается взаимодействием кислоты 7 с гидроксидом натрия в метиловом спирте. Общее число стадий – 7. Суммарный выход составляет 51,3 %.

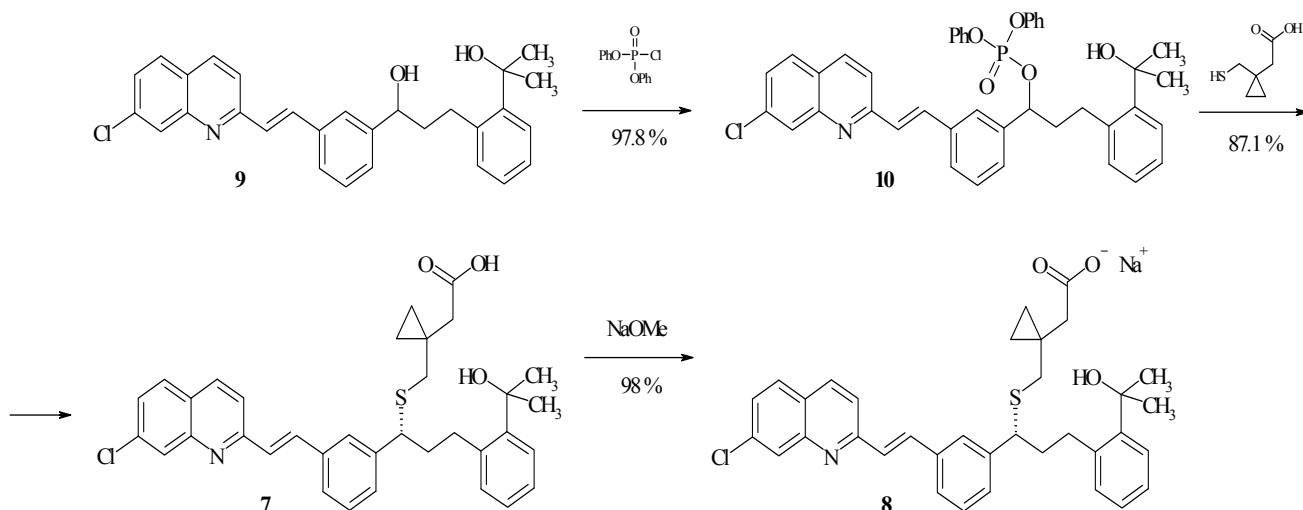


Схема 2

На Схеме 2 представлен синтетический путь, описанный в патенте [4]. Суммарный выход после 4 стадий составляет 83,4 %. Исходным материалом для синтеза служит 1-{3-[2-(7-хлорхинолин-2-ил)винил]фенил}-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропан-1-ол **9**.

Взаимодействием **9** с дифенилхлорофосфатом получают производное **10**. Кислую форму монтелукаста **7** получают путем взаимодействия дифенилфосфатного производного, полученного на

предыдущей стадии с 1-(меркаптометил)-циклопропилуксусной кислотой с выходом 87,1 % после перекристаллизации. Натриевую соль **8** предлагается получать в толуоле с применением 0,5Н раствора метоксида натрия в метаноле. В патенте [5] описан подобный способ синтеза, отличающийся лишь использованием метансульфонилхлорида для создания уходящей группы и использованием гидроксида натрия на стадии получения **7**.

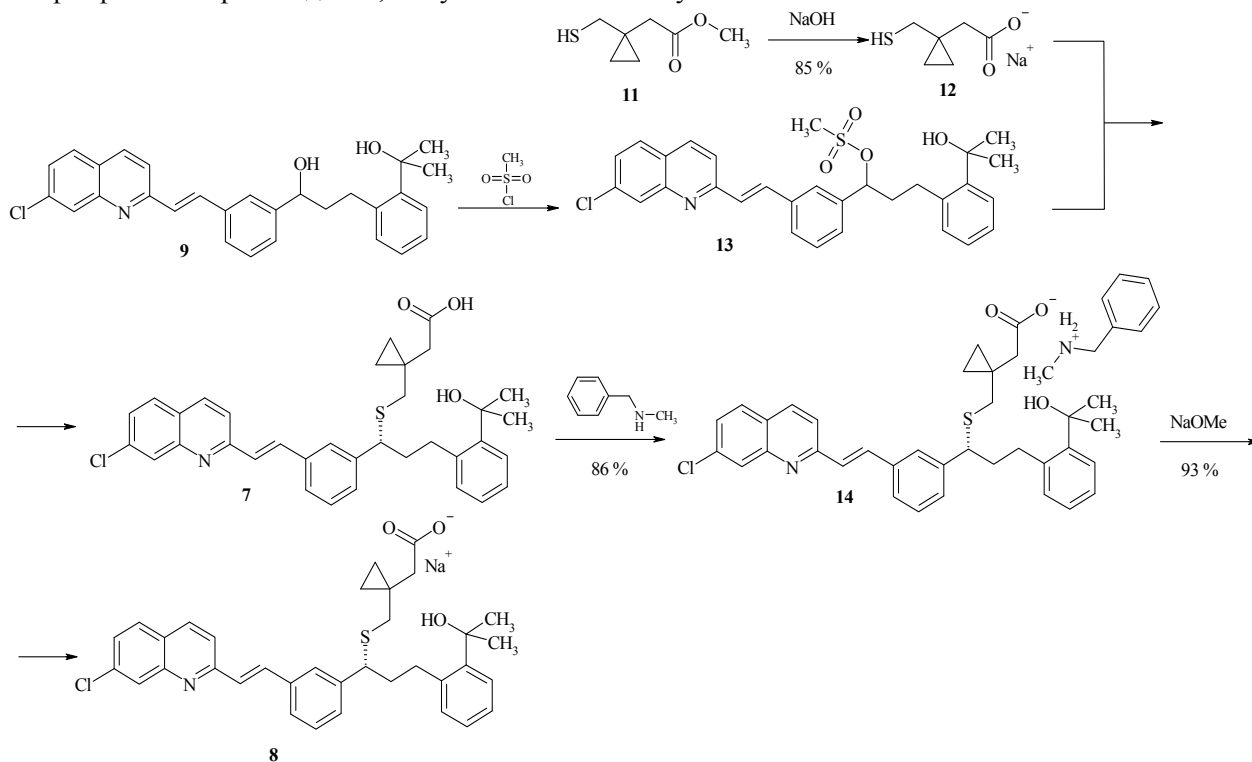
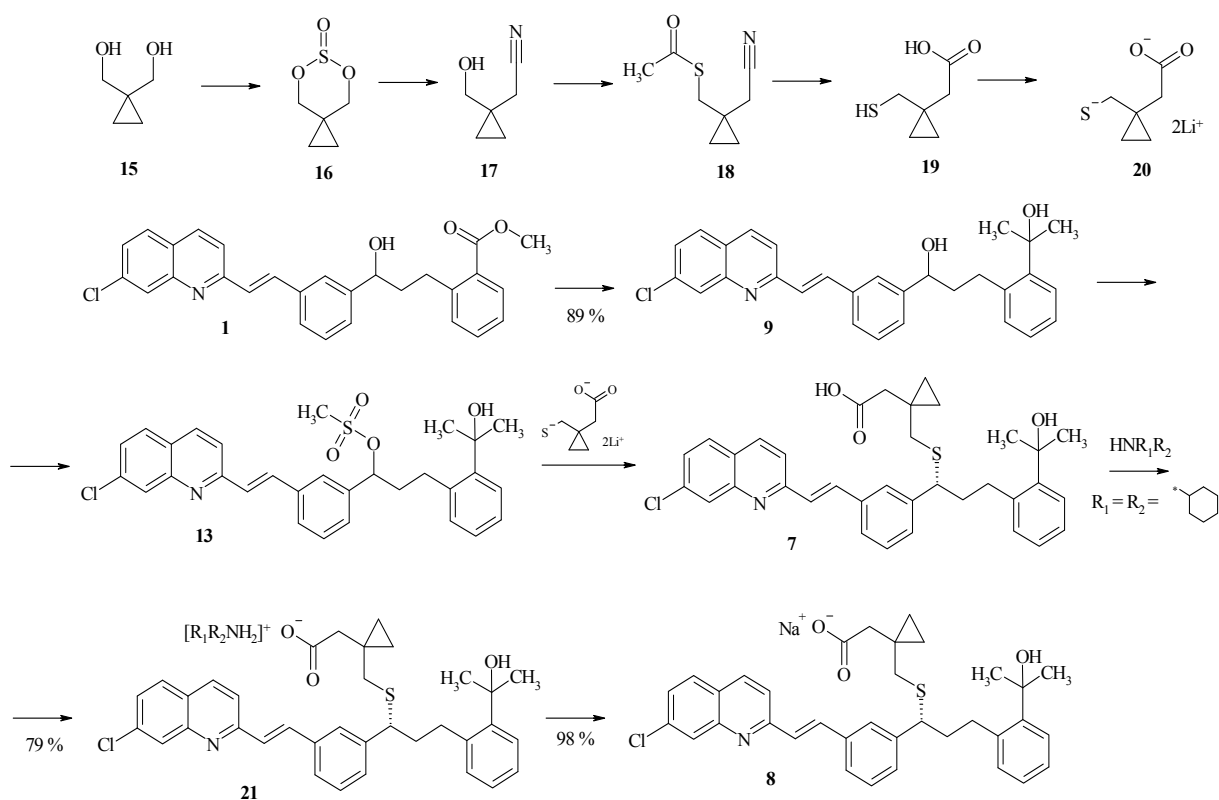


Схема 3

В патенте [6] предлагается еще один способ получения монтелукаста, изображенный на Схеме 3. Отличительными особенностями данного метода являются, во первых, использование моносодиевой соли 1-(меркаптометил)-циклопропилуксусной кислоты **12** в синтезе кислой формы монтелукаста **7**, а также последующее получение ее соли с N-метилбензиламином **14**. Дальнейшее получение

натриевой соли **8** осуществляется путем взаимодействия соединения **14** с метоксидом натрия в толуоле. Следует отметить существенный недостаток данного метода: использование на стадии получения кислоты **7** низких температур (до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) и n-бутиллития делает данный метод сложным для воспроизведения в больших количествах.



Способ, представленный в патенте [7] и изображенный на Схеме 4, предполагает использование в качестве исходного материала соединения **1**, из которого после алкилирования метилмагний-хлоридом получают диол **9**, который далее, вступая в реакцию с метансульфонилхлоридом, дает алкилатор **13**. Отличительной особенностью данного способа является использование дилитиевой соли 1-(меркаптометил)циклопропилуксусной кислоты **20**, получаемой путем взаимодействия кислоты **19** с n-бутиллитием *in-situ*. Кислота **7** далее вводится в реакцию с дициклогексиламином с образованием соответствующей соли, которая отделяется фильтрацией и вновь переводится в кислотную форму на стадии получения натриевой соли **8**. В данном патенте также приведен способ получения 1-(меркаптометил)циклопропилуксусной кислоты и ее дилитиевой соли из 1,1-циклопропандиметанола **15** с выходом 59,4 %.

Синтез монтелукаста, описанный в патенте [8], заявленном компанией SYNTHON B.V., предлагает иную стратегию получения данной АФС. Как видно из Схемы 5, атом серы вводится в молекулу не на стадии присоединения циклопропилмеркаптоуксусной кислоты, а путем нуклеофильного замещения уходящей группы (метансульфонильная группа) в соединении **2** тиоуксусной кислотой. Иначе реализован способ введения метильной группы в карбоксильную – через получение циклического производного **23**, которое при дальнейшем взаимодействии с метилмагнийбромидом дает тиол **24**. В патенте описано несколько производных 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты, имеющих в своем составе уходящие группы (например, бромпроизводное, тозилированное производное), применимые в данном синтезе.

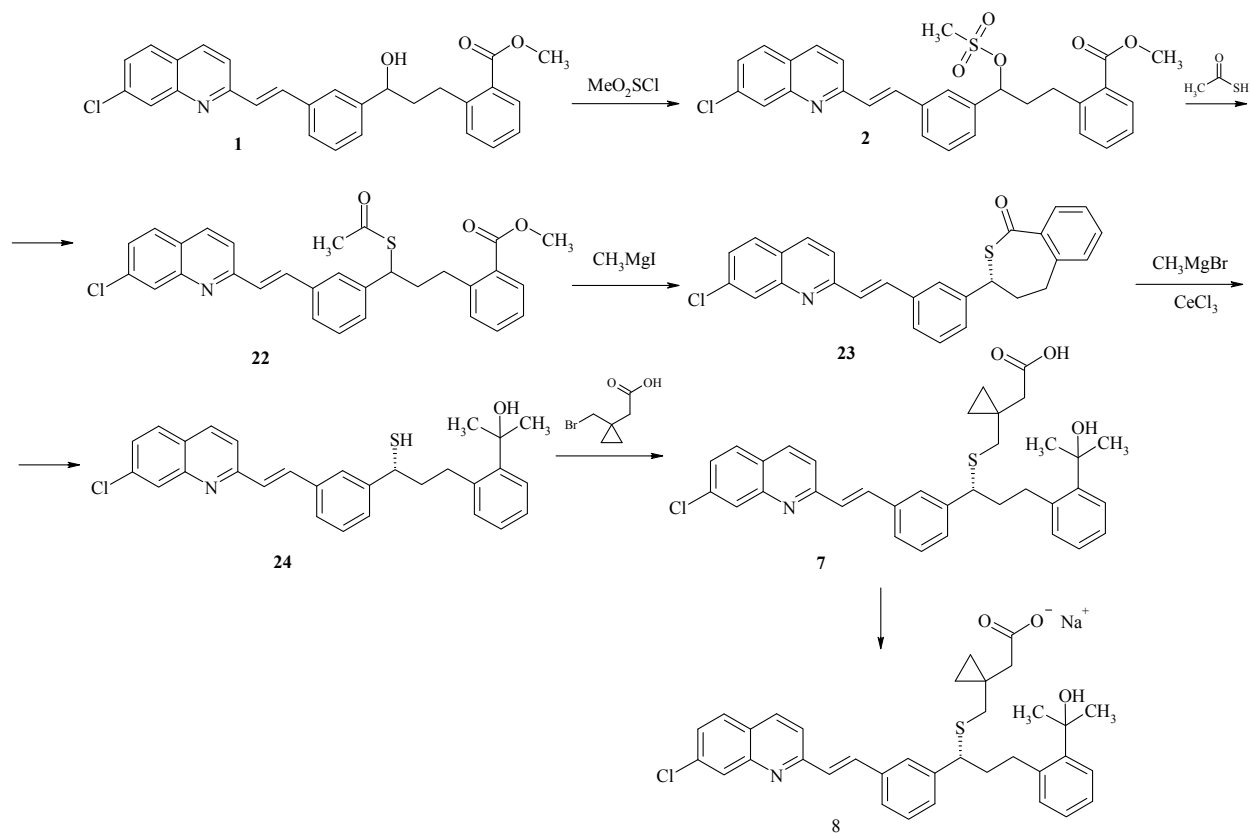


Схема 5

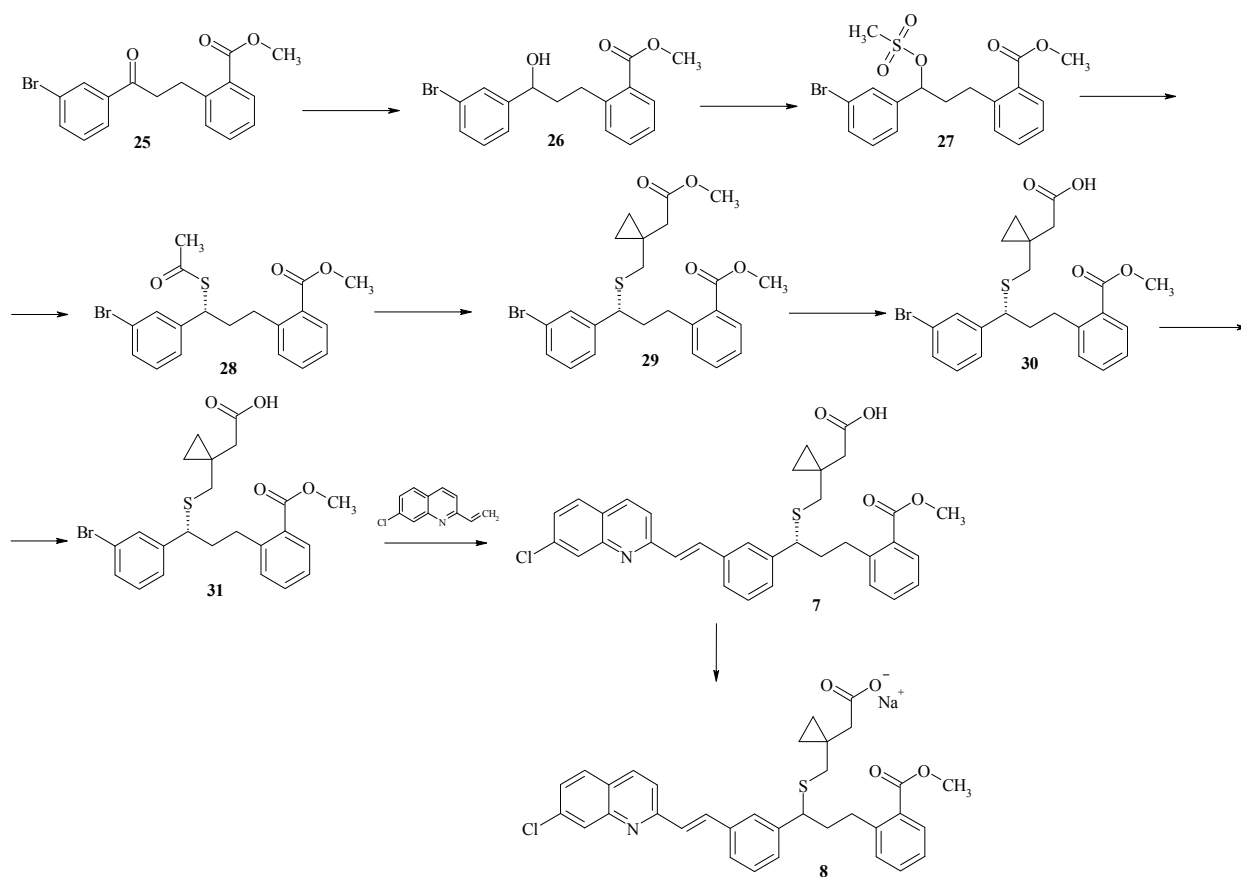


Схема 6

Еще один синтетический путь предлагается в патенте [9]. Его основным отличием служит то, что хинолиновый компонент вводится в молекулу на последних стадиях синтеза, а не в составе исходных реагентов. К недостаткам данного ме-

тода следует отнести использование колоночной хроматографии для очистки большинства интермедиатов, что неприемлемо для воспроизведения синтетического пути на больших загрузках.

Библиографический список

1. http://минпромторг.рф/ministry/fcp/pharma_and_medical_industry
2. <http://www.reles.ru/cat/drugs/Montelukast/>
3. Пат. EP1783117A1, МПК C07D 215/18. Process for the preparation of a leukotriene antagonist and intermediates thereof / L. Copi (Esteve Quimica S.A.), M. Barta Sanmarti (Esteve Quimica S.A.), Y. Gasanz Guillen (Esteve Quimica S.A.), et al. – № 05110348.9, заявл 04.11.2005, опубл. 09.05.2007, Бюлл. 2007/19. – 18 с.
4. Пат. US20100099876A1, МПК C07D 215/18. Method of preparing montelukast and intermediates used therein / L. Gwan Sun (Seoul, KR); C. Young-Kil (Seoul, KR); L. Jaeheon (Yongin-si, KR), et al. – № 12/518,213; заявл 08.06.2009, опубл. 22.04.2010. – 7 с.
5. Пат. EP0480717B1, МПК C07D 215/18. Unsaturated hydroxyalkylquinoline acids as leukotriene antagonists / Belley, Michel L.(CA), Leger, Serge (CA), Roy, Patrick (CA), et al. – № 91309306.8; заявл 10.10.1991, опубл. 15.04.1992, Бюлл. 1992/16. – 94 с.
6. Пат. EP2004608B1, МПК C07D 215/18. An improved process for the manufacture of montelukast so-

dium / Chawla Harmander Pal Singh [IN]; Chowdhary Anil Shankar [IN]; Patel Ajay Mangubhai [IN], et al. – № 06808904.4; заявл 28.09.2006, опубл. 24.12.2008, Бюлл. 2008/52. – 29 с.

7. Пат. US5614632, МПК C07D 215/18. Process for the preparation of leukotriene antagonists / Bhupathy Mahadevan [US]; Mcnamara James M [US]; Sidler Daniel R [US]; et al. – № 439,733; заявл 12.05.1995, опубл. 25.03.1997. – 18 с.

8. Пат. EP1954679, МПК C07D 215/18. A new intermediate for making montelukast and related compounds / Overeem Arjanne [NL]; Thijs Lambertus [NL]; Benovsky Petr [CZ], et al. – № 06818694.9; заявл 20.11.2006, опубл. 24.05.2007, Бюлл. 2007/21. – 24 с.

9. Пат. US 2008/0194825 A1, МПК C07D 215/18. Process for obtaining montelukast / Juan Antonio Perez Andres [ES]; Juan Huguet Clotet [Es]; Pere Dalmasas Barjoan [ES], et al. – № 11/736,912; заявл 14.02.2007, опубл. 14.08.2008, Бюлл. 2007/21. – 12 с.

Bibliograficheskiy spisok

1. http://minpromtorg.rf/ministry/fcp/pharma_and_medical_industry
2. <http://www.reles.ru/cat/drugs/Montelukast/>
3. Пат. EP1783117A1, МПК C07D 215/18. Process for the preparation of a leukotriene antagonist and intermediates thereof / L. Copi (Esteve Quimica S.A.), M. Barta Sanmarti (Esteve Quimica S.A.), Y. Gasanz Guillen (Esteve Quimica S.A.), et al. – № 05110348.9, заявл 04.11.2005, опубл. 09.05.2007, Бюлл. 2007/19. – 18 с.
4. Пат. US20100099876A1, МПК C07D 215/18. Method of preparing montelukast and intermediates used therein / L. Gwan Sun (Seoul, KR); C. Young-Kil (Seoul, KR); L. Jaeheon (Yongin-si, KR), et al. – № 12/518,213; заявл 08.06.2009, опубл. 22.04.2010. – 7 с.
5. Пат. EP0480717B1, МПК C07D 215/18. Unsaturated hydroxyalkylquinoline acids as leukotriene antagonists / Belley, Michel L.(CA), Leger, Serge (CA), Roy, Patrick (CA), et al. – № 91309306.8; заявл 10.10.1991, опубл. 15.04.1992, Бюлл. 1992/16. – 94 с.
6. Пат. EP2004608B1, МПК C07D 215/18. An im-

proved process for the manufacture of montelukast sodium / Chawla Harmander Pal Singh [IN]; Chowdhary Anil Shankar [IN]; Patel Ajay Mangubhai [IN], et al. – № 06808904.4; заявл 28.09.2006, опубл. 24.12.2008, Бюлл. 2008/52. – 29 с.

7. Пат. US5614632, МПК C07D 215/18. Process for the preparation of leukotriene antagonists / Bhupathy Mahadevan [US]; Mcnamara James M [US]; Sidler Daniel R [US]; et al. – № 439,733; заявл 12.05.1995, опубл. 25.03.1997. – 18 с.

8. Пат. EP1954679, МПК C07D 215/18. A new intermediate for making montelukast and related compounds / Overeem Arjanne [NL]; Thijs Lambertus [NL]; Benovsky Petr [CZ], et al. – № 06818694.9; заявл 20.11.2006, опубл. 24.05.2007, Бюлл. 2007/21. – 24 с.

9. Пат. US 2008/0194825 A1, МПК C07D 215/18. Process for obtaining montelukast / Juan Antonio Perez Andres [ES]; Juan Huguet Clotet [Es]; Pere Dalmasas Barjoan [ES], et al. – № 11/736,912; заявл 14.02.2007, опубл. 14.08.2008, Бюлл. 2007/21. – 12 с.