

А. В. Смирнов, А. В. Сапегин, М. В. Дорогов

**Анализ известных методов синтеза анастрозола – активной фармацевтической субстанции, используемой в химиотерапии**

*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 анастрозола – активной фармацевтической субстанции, используемой в химиотерапии. Проведен их сравнительный анализ с целью создания «ноу-хау» для внедрения производства анастрозола на территории России по программе импортозамещения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** анастрозол, субстанция, метод синтеза, триазол, нуклеофильное замещение, бромирование, N-бромсукцинимид, C-нуклеофил, изоанастрозол, diazotization, окисление, гидрирование.

A. V. Smirnov, A. V. Sapegin, M. V. Dorogov

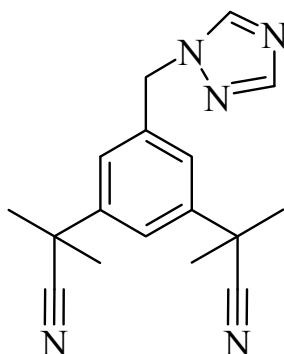
**The Analysis of Known Methods of Synthesis of Anastrozol – an Active Pharmaceutical Substance Used in Chemotherapy**

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

**Keywords:** anastrozol, a substance, a synthesis method, triazol, nucleophilic replacement, bromination, N-brominesuccinimide, C-nukleofil, izoanastrozol, diazotization, oxidation, hydrogenation.

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 Анастрозол – противоопухолевый препарат, используемый в химиотерапии.



**АФС  $\alpha,\alpha',\alpha'$ -Тетраметил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-м-бензол-диацетонитрил – АНАСТРОЗОЛ**

Разработка технологии начинается с анализа известных методов синтеза, описанных в литературе, их сравнения и выявления достоинств и недостатков. Анализ литературы показал, что существует пять схем его синтеза.

Рассмотрим подробнее каждый из них.

На схеме 1 представлен метод синтеза Анастрозол, состоящий из шести стадий [1].

На первой стадии производят замещение бензильных атомов водорода в соединении **1** действием *N*-бромсукцинимидом (NBS) в четыреххлористом углероде при кипении в присутствии инициатора – перекиси бензоила, получая дибромзамещенный продукт **2**.

На второй стадии производят замещения двух атомов брома в продукте **2** на цианогруппы с помощью цианида калия в смеси вода-дихлорметан при кипении реакционной массы в присутствии

катализатора межфазного переноса – тетрабутиламмонийбромида.

На третьей стадии проводят *C*-метилирование цианометиленовых фрагментов в соединении **3** с помощью избытка йодметана при небольшом охлаждении. В роли основания используют гидрид натрия (60 %-ная суспензия в минеральном масле), в роли растворителя – сухой ДМФА.

На четвертой стадии восстанавливают метоксикарбонильную группу в соединении **4** с помощью боргидрида лития в ТГФ при кипении, в результате чего получают спирт **5**.

На пятой стадии действием тионилхлорида в пиридине замещают гидроксильную группу на атом хлора, получая хлорзамещенный аналог **6**.

На шестой стадии, путем замещения атома хлора действием 1,2,4-триазола **7** в ацетонитриле получают конечный продукт Анастрозол.

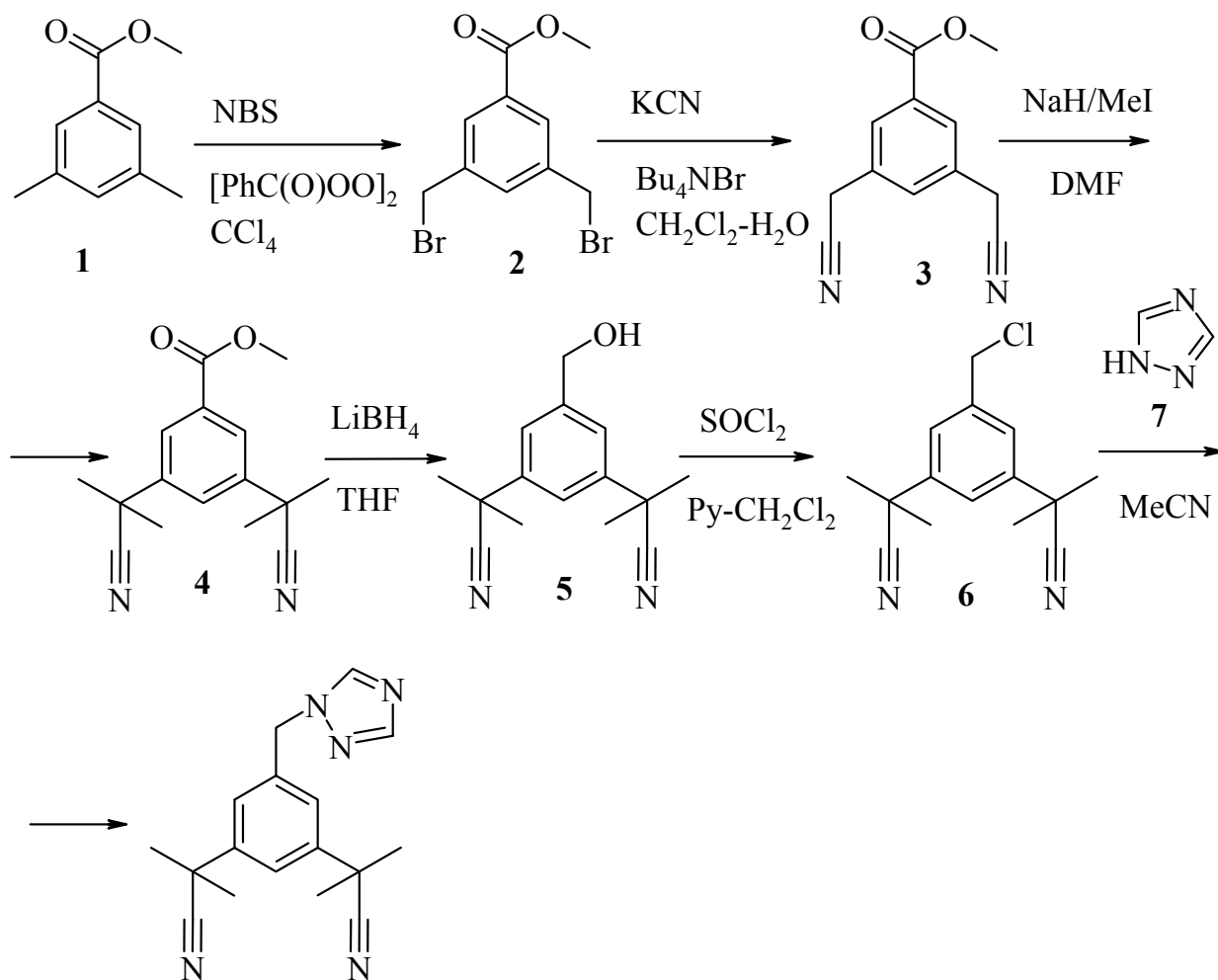


Схема 1

Данная схема, обсуждаемая в патенте [1], была признана авторами неудачной из-за использо-

вания опасного боргидрида лития и возможности образования изоанастрозола – 2-{3-

(цианодиметил)-5-[1, 2, 4]триазол-4-ил-метилфенил}-2-метилпропанонитрила – продукта замещения атома хлора четвертым атомом азота в триазоле изоанастрозола

В связи с этим авторы работы [1] предложили иную Схему 2 получения Анастрозола, состоящую из 5 стадий. Общий выход субстанции составляет 20 %.

На первой стадии производят бромирование двух метильных групп в мезитиле **8** под дейст-

вием NBS при ультрафиолетовом освещении и нагревании. В качестве растворителя, вместо разрушающего озоновый слой четыреххлористого углерода, используют более экологичный, но более дорогой 1,1,2-трихлорэтан. Его же используют на четвертой стадии. Выход дибромпроизводного **9** составляет 65 %.

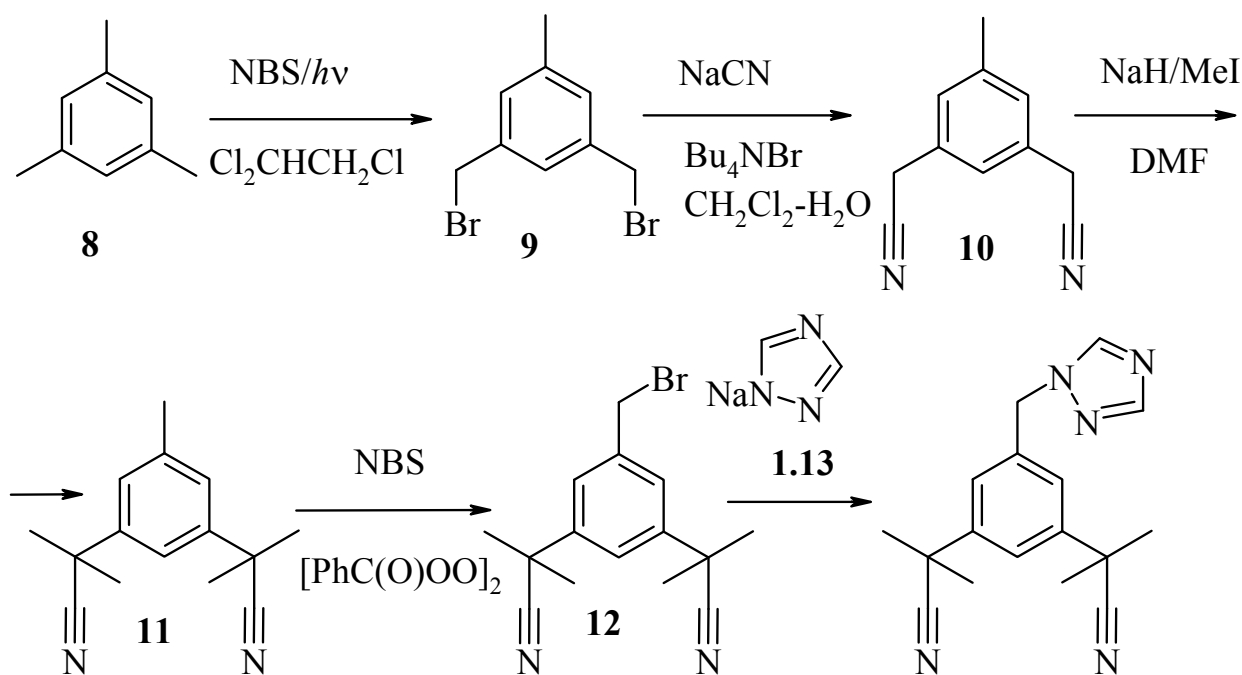


Схема 2

На второй стадии производят замещения двух атомов брома на цианогруппы с помощью цианида натрия, расход которого меньше, чем цианида калия в смеси вода-дихлорметан в Схеме 1. Выход динитрила **10** составляет 82 %.

На третьей стадии проводят С-метилирование цианометиленовых групп действием избытка йодистого метила, как это описано выше. Выход продукта **11** составляет 67 %.

На четвертой стадии бромную метильную группу в соединении **11** с помощью NBS в 1,1,2-трихлорэтане в присутствии перекиси бензоила при кипении смеси. Выход соединения **12** составляет 74 %.

На пятой стадии получают Анастрозол взаимодействием **12** с 1-натрий-1,2,4 триазолом **13** в ДМФА. Выход целевого продукта – 78 %.

Схема 2, предложенная авторами [1, 2] значительно лучше, чем схема 1. Вместе с тем она имеет ряд недостатков: 1) используется дорогой 1,1,2-трихлорэтан в качестве растворителя в двух стадиях; 2) необходима стадия получения натриевой соли 1,2,4-аминотриазола; 3) после проведения синтеза авторы для очистки образца (содержание основного вещества не менее 99,5 %) используют колоночную хроматографию, что снижает выход продукта **7** до 34 %, а общий выход Анастрозола – до 7 %. По-видимому, несмотря на использование в последней стадии натриевой соли, примесь изоанастрозола в конечном продукте существенна.

Другие авторы [3] предлагают немного видоизмененную Схему 3 получения Анастрозола в шесть стадий. Общий выход субстанции составляет 13 %.

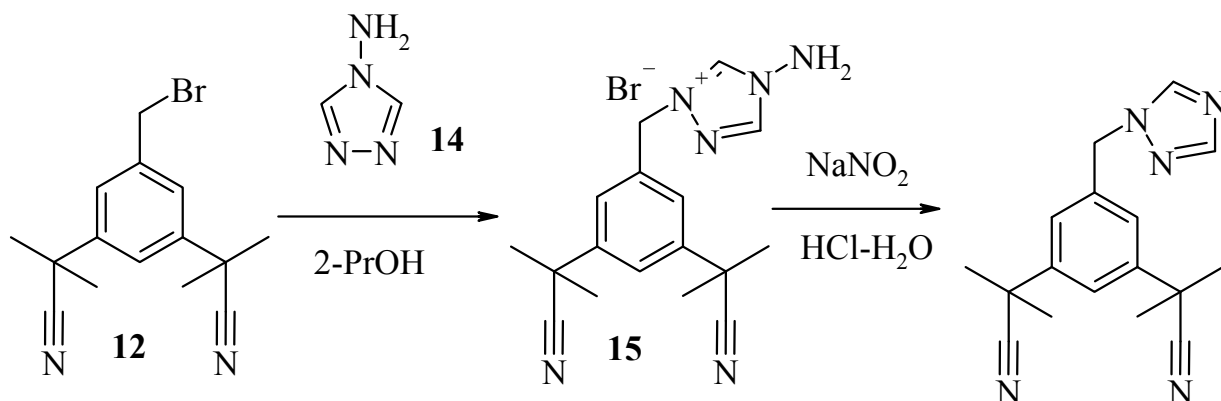


Схема 3

Первые четыре стадии такие же, как описаны в предыдущей Схеме 2. Выходы продуктов по стадиям:  $8 \rightarrow 9 \rightarrow 10 \rightarrow 11 \rightarrow 12$  составляют 43, 93, 70 и 87 % соответственно. На пятой стадии вместо натриевой соли 1,2,4-триазола применяют 4-аминотриазол **14**, в результате чего получают бромид **15** кипячением в 2-пропанолу с выходом 65 %

На шестой стадии аминогруппу в 4-положении соли **15** превращают в диазониевую группу с последующем ее «снятием». После соответствующей очистки получают конечный продукт с выходом 81 %.

Существенным недостатком данной схемы является низкий выход на первой стадии, однако,

как видно из предыдущего описания, выход можно повысить.

Недостатком, по сравнению с предыдущей Схемой, также является необходимость проведения двух дополнительных стадий (получение 4-аминотриазола **14** из гидразингидрата и муравьиной кислоты [4] и бромида **15**), однако, как утверждают авторы [3], это полностью исключает образование изоанастрозола.

В работе [5] представлен еще один способ получения Анастрозола. Он частично является модификацией предыдущих. Общий выход субстанции составляет 18 %.

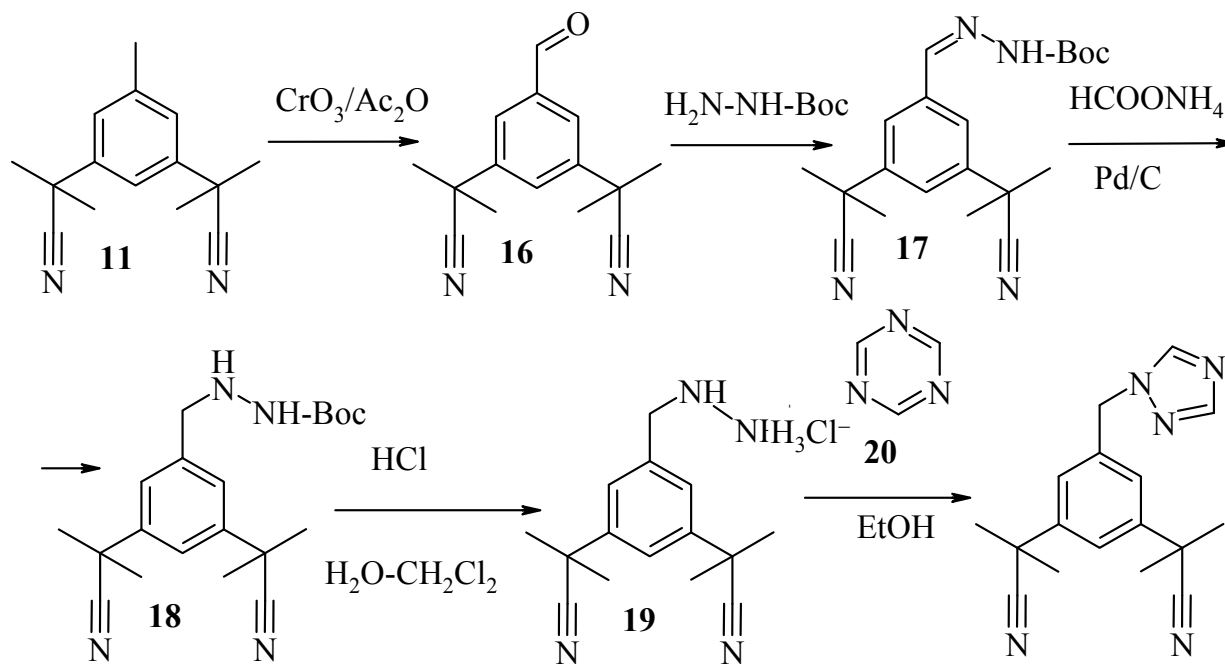


Схема 4

Авторы исходят из соединения **11**, синтез которого показан ранее. На первой стадии проводят его окисление оксидом хрома (VI) в уксусном ангидриде при охлаждении с получением альдегида **16** (выход 78 %).

На второй стадии синтезируют гидразон **17** с выходом 77 % действием на альдегид **16** моно-Вос-замещенным гидразином в этаноле.

На третьей стадии гидрируют продукт **17**, используя формиат аммония и палладий на угле. Выход продукта **18** составляет 80 %.

На пятой стадии соединение **18** обрабатывают соляной кислотой и получают гидрохлорид **19** с выходом 53 %.

На последней стадии гидрохлорид **19** взаимодействует с *симм*-триазином **20** при кипячении в

этаноле. Выход целевого продукта составляет 72,5 %.

Достоинством данной методики является получение Анастрозола нужной чистоты. Недостатком является большое число стадий (к шести стадиям, представленным на Схеме 4, необходимо добавить еще три стадии на получение исходного (см. Схемы 2 и 3), что существенно снизит общий выход Анастрозола). Также к недостаткам относится использование моно-Вос-замещенного гидразина и огнеопасного палладия на угле.

В литературе [6] также описана модификация Схемы 1 – Схема 5. Общий выход составляет 38 %. Авторы исходят из спирта **5**, полученного аналогично Схеме 1.

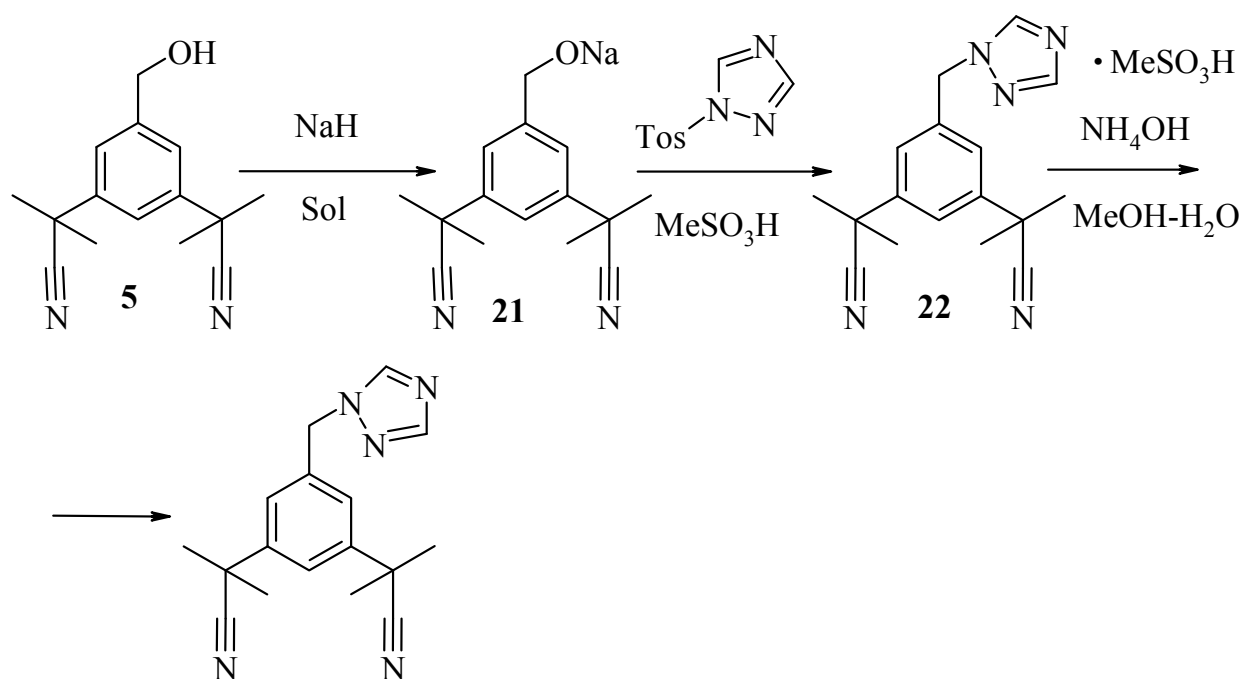


Схема 5

На первой стадии из спирта **5** с помощью гидрида натрия в различных сухих растворителях получают натриевую соль **21** с выходом до 80 %.

На второй стадии путем взаимодействия с тозилатом 1,2,4-триазола в различных растворителях и дальнейшей обработки метансульфокислотой получают мезилат анастрозола **22**. Выход его составляет до 70 %.

Дальнейшая обработка водным аммиаком в метаноле и последующая перекристаллизация приводят к чистому продукту.

Данная Схема 5, казалось бы, лишена недостатка Схемы 1, связанного с образованием изоанастрозола, однако авторы показывают, что по-

сле всех процедур примесь изоанастрозола составляет 0,21 %, что не удовлетворяет требованиям ФСП. В общей сложности схема состоит из 7 основных и одной дополнительной стадии синтеза тозилата 1,2,4-триазола, что существенно снижает общий выход конечного продукта, также рассматриваемая Схема не лишена остальных недостатков Схемы 1, включая дороговизну исходного эфира и применение боргидрида лития.

Несмотря на недостатки, метод по Схеме 3 имеет явные преимущества перед всеми остальными из-за сравнительно высокого общего выхода, а также доступности и дешевизны реагентов.

### Библиографический список

1. Патент US207915A1. Process for the preparation of 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)-1,3-phenylene]di-(2-methylprionitrile) / Radhakrishan *et al.* – Publication date: 28.08.2008 – 8 p.
2. Patent EP1705168. Improved process for side-chain bromination of alkyl-benzenes / Shulze M., Stritzke K.; Helm AG. – Publication date: 27.09.2006 – 12 p.
3. Patent US189670. Process for preparation anastrozole and intermediates thereof / Khale A.S., Joshi N.S., Bhirud S.B.; Glenmark Pharmaceuticals Limited. – Publication date: 24.08.2006 – 10 p.
4. Herbst R.M. Studies of the formation of 4-aminotriazole derivatives / Herbst R.M., Garrison J.A. // *J. Org. Chem.* – 1953. – 18. – P. 872-877.
5. Patent US2008096946. Process for the preparation of anastrozole / Gaitonde A. et al.; Generics [UK] Limited. – Publication date: 24.04.2008 – 11 p.
6. Patent US2008076933. Process for making anastrozole / Benes M. *et al.* – Publication date: 27.03.2008 – 9 p.