

ОПРАЦЮВАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ АМІЗОНУ ДЛЯ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ

© В. М. Кушнірук, В. А. Георгіянц, Н. В. Гарна

Національний фармацевтичний університет, Харків
ПАТ "Фармак", Київ

Резюме: досліджено методики синтезу амізону в лабораторних умовах із перспективою використання в промислового виробництві. Обґрунтовано вибір вихідних речовин, розчинника, умов синтезу для забезпечення належної чистоти та високого виходу кінцевого продукту.

Ключові слова: амізон, вихідний розчин, розчинник, синтез.

Вступ. Амізон був розроблений вченими Інституту фармакології та токсикології НАМН України як анагетичний та протизапальний засіб [1, 2]. В подальшому було виявлено ефективність як імуномодулятора за рахунок інтерферогенного ефекту, що зробили його цінним у лікуванні та профілактиці вірусних інфекцій в дорослих та дітей [3-7]. Зважаючи на високу ефективність у доклінічних та клінічних дослідженнях цей препарат є перспективним для виробництва.

За хімічною будовою амізон є йодметилатом бензиламід ізонікотинової кислоти (БІНК) (1) і його синтез може бути відтворений декількома шляхами. Найбільш простий – одностадійний з промислового бензиламід ізонікотинової кислоти, що присутній на ринку хімічних реактивів. Для зменшення собівартості за наявності можливості елементарного хімічного синтезу виробництво може бути здійснено у дві стадії – 1) одержання напівпродукту БІНК; 2) взаємодія БІНК з йодистим метилом. У свою чергу, як вихідні речовини для одержання БІНК можуть бути використані ізонікотинова кислота, її естери та хлорангідрид.

Мета роботи – визначення оптимальних умов синтезу амізону в лабораторних умовах із можливістю їх подальшого масштабування у промислового виробництві.

Методи дослідження. В роботі використовували субстанції: ізонікотинову кислоту (99 %, CAS Number: 55-22-1, Sigma-Aldrich), бензиламід ізонікотинової кислоти (лабораторний зрзок), етиловий естер ізонікотинової кислоти (98 %, CAS 2459-09-08, Sigma-Aldrich). Розчинники – спирт етиловий, ізопропіловий технічні після перегонки. Хімічний посуд – скляний виробництва Lachema (Чехія).

Методики синтезу.

Одержання бензиламід ізонікотинової кислоти.

Спосіб 1 [8]. Розчин 0,1 моль ізонікотинової кислоти в 0,12 моль бензиламіну нагрівають при температурі 160-185 °С протягом 4-5 годин з відгонкою води та надлишку бензиламіну. Одержаний плав бензиламід ізонікотинової кислоти охолоджують до температури 80-100 °С і розчиняють в 0,3 л толуолу, відфільтровують ізонікотинову кислоту, що не прореагувала. Після охолодження відфільтровують бензиламід ізонікотинової кислоти. Вихід 98 %. Одержаний БІНК без очищення використовують в наступній стадії синтезу.

Спосіб 2. Аналогічно, використовуючи замість ізонікотинової кислоти її метиловий естер. Під час реакції відганяють етанол замість води. Вихід 98 %.

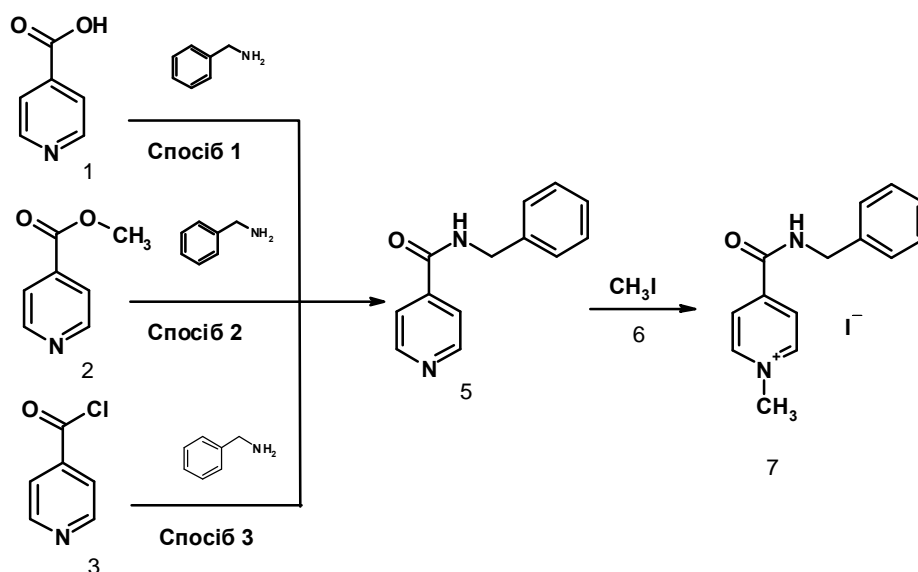
Одержання йодметилату бензиламід ізонікотинової кислоти.

Спосіб 1. 1 моль бензиламід ізонікотинової кислоти розчиняють в 0,6 л ацетону, до розчину додають при кімнатній температурі протягом 0,5 год 1,2 моль йодистого метилу, суміш нагрівають при температурі 40-50 °С протягом 3-4 год. Реакційну суміш охолоджують, відфільтровують неочищений напівпродукт, сушать і перекристалізують з води з додаванням 3 % активованого вугілля. Вихід 92 %, у перерахунку на вихідну кислоту 89 %.

Спосіб 2. Аналогічно до способу 1 без виділення з реакційного середовища напівпродукту. Вихід 94 %.

Результати й обговорення. Бензиламін, завдяки унікальній реакційній здатності, може успішно утворювати аміді з використанням різних ацилюючих агентів – кислот, естерів і хлорангідридів. Можливі варіанти синтезу наведено на схемі 1.

Схема 1.



Українськими та російськими вченими розроблено спосіб синтезу амізону, описаний у патентах [8, 9]. При цьому як вихідні речовини автори пропонують використовувати ізонікотинову кислоту [8] або її хлорангідрид [9]. У першому випадку встановлено, що оптимальним співвідношенням ізонікотинової кислоти та бензиламіну є 1:1,2, відповідно, що є загальноприйнятим в методології органічного синтезу. В результаті цього цільовий БНК одержують з виходом 98 %. Щодо другого запропонованого способу, то він вимагає попереднього синтезу вихідного хлорангідриду (3) з кислоти, що вже зменшує вихід кінцевого продукту та збільшує кількість стадій синтезу. Автори використали як розчинник бензол, що є небажаним у синтезі фармацевтичних субстанцій внаслідок високої токсичності. Синтез проводиться при охолодженні реакційної суміші до 5 °С.

Тому від цього способу (спосіб 3, схема), що передбачає використання хлорангідриду ізонікотинової кислоти (3), ми одразу відмовились, оскільки цей процес супроводжується активним виділенням хлороводню, розігріванням реакційного середовища, вимагає значного охолодження та використання токсичних органічних розчинників. Все вищенаведене створює певні проблеми в промислових умовах – необхідність спеціального обладнання та вибухонебезпечність.

Подальше опрацювання методики ми проводили з використанням двох вихідних речовин – ізонікотинової кислоти (1) та метилізонікотинату (2). Ми використовували співвідношення реагентів 1:1,2. Як показали результати експериментів, в обох випадках цільовий бензиламід ізонікотинової кислоти утворюється з високими

виходами (експериментальна частина). Тому як один з факторів, що можуть впливати на вибір вихідної речовини, ми визначили вартість вихідних речовин. Так, в каталозі найбільш відомої бази хімічних реактивів SigmaAldrich ціни за 100 г становлять для метилізонікотинату 72,10 євро, а для ізонікотинової кислоти – 30,40 євро, що надає очевидну перевагу кислоті (1) перед естером (2).

Оскільки кінцевий продукт – це активний фармацевтичний інгредієнт, ми звернули особливу увагу на чистоту субстанції та наявність домішок. Тому контроль за ходом реакції здійснювали хроматографічно. Оскільки ізонікотинова кислота за розчинністю в спирті більше відрізняється від бензиламіду, її видаляють при додаванні спирту фільтруванням, тоді як метилізонікотинат за таких умов не відділяється за рахунок своєї гарної розчинності в спиртах. Як наслідок, на хроматограмі напівпродукту, що був одержаний з естеру (спосіб 2), наявна значна пляма домішки вихідного метилізонікотинату. Таким чином, цей спосіб вимагатиме додаткової очистки напівпродукту кристалізацією, що неминуче призведе до зменшення виходу.

Таким чином, було визначено, що з урахуванням експериментальних досліджень та економічних розрахунків найбільш доцільно проводити синтез амізону з використанням як вихідної речовини ізонікотинової кислоти (1).

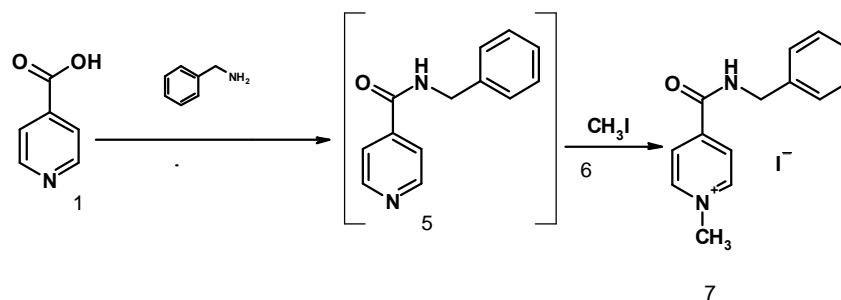
Наступним етапом синтезу є утворення йодметилату, що відбувається протягом 3-4 годин при нагріванні реакційного середовища до 40 °С. Одержаний сирець амізону-субстанції добре очищується перекристалізацією з води.

Хроматографічні дослідження, що підтвердили достатньо високу чистоту синтезованого за

способом 1 бензіламіду (5), стали передумовою спроби синтезу амізону без виділення проміжного БІНК (5) з реакційного середовища. Тому ми

відтворили послідовно дві стадії синтезу в одному реакторі відповідно до схеми 2.

Схема 2.



При цьому постає питання вибору розчинника, що водночас може відмити БІНК від залишків вихідних речовин та використовуватись як середовище при подальшому солеутворенні. Враховуючи властивості розчинності, проміжний продукт (5) відмивали від ізонікотинової кислоти (1) з використанням ацетону, що був використаний в подальшому синтезі як реакційне середовище. Експериментальні дослідження показали, що відтворення синтезу

без виділення напівпродукту збільшує вихід амізону в перерахунку на вихідну ізонікотинову кислоту. Методом ТШХ встановлено, що кількість супутніх домішок при цьому не збільшується.

Висновки. Опрацьовано лабораторну методику синтезу амізону, що може бути масштабована в умовах промислового підприємства. Доведена можливість синтезу цільового продукту без виділення проміжного.

Література

1. Бухтиарова Т. А. Амизон – новий неопіоїдний анальгетик з протизапальними, жарознижуючими та інтерферногенними властивостями / Т. А. Бухтиарова // Ліки. – 1997. – № 3. – С. 54-55.
2. Бухтиарова Т. А. Експериментальне дослідження впливу нового неопіоїдного анальгетика амізону на периферичну кров та кровотворення / Т. А. Бухтиарова // Ліки. – 1997. – № 6. – С. 69-73.
3. Сучасний нестероїдний протизапальний препарат та індуктор інтерферону амизон: перспективи застосування / Т. А. Бухтиарова, В. П. Даниленко [та ін.] // Український медичний альманах. – 2003. – № 1 (33). – С. 72-74.
4. Фролов А. Ф. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, И. В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2000. – № 1 (15). – С. 78-80.
5. Фролов А. Ф. Клинические аспекты применения амизона / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, Т. А. Бухтиарова // Український медичний альманах. – 2004. – № 1 (39). – С. 69-74.
6. Фролов А. Ф. Применение нового украинского препарата "Амизон" в педиатрической практике / А. Ф. Фролов, В. М. Фролов, И. В. Лоскутова // Перинатология та педіатрія. – 1999. – № 3. – С. 61-63.
7. Бухтиарова Т. А. Структура и противовоспалительная активность ариламидов изоникотиновой и никотиновой кислот / Т. А. Бухтиарова, Ф. П. Тринус, В. Ф. Даниленко // Хим. фарм. ж. – 1997. – Т. 31. – С. 30-32.
8. Патент 6752 України "4-N-бензиламинокарбоніл-1-метилпіридиний йодид – знеболюючий засіб з інтерферногенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями" / Тринус Ф. П., Даниленко В. П., Фролов А. Ф. [та ін.] / Промислова власність, Бюл. № 8-1, 29 грудня 1994.
9. Патент 2429230 Росія Способ получения *p*-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида / Сысолятин С. В., Сакович Г. В., Крюков Ю. А., Рогова А. И., Бубело В. Д., Чернов А. И. / Заявка 2010121683/15, 27.05.2010

ОТРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ АМИЗОНА ДЛЯ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРОМЫШЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ

В. Н. Кушнирук, В. А. Георгиянц, Н. В. Гарная

*Национальный фармацевтический университет, Харьков
ПАО "Фармак", Киев*

Резюме: исследованы методики синтеза амизона в лабораторных условиях с перспективой использования в промышленном производстве. Обоснован выбор исходных веществ, растворителя, условий синтеза для обеспечения надлежащей чистоты и высокого выхода конечного продукта.

Ключевые слова: амизон, исходные вещества, растворитель, синтез.

TESTING OF THE LABORATORY TECHNOLOGY OF SUBSTANCE AMIZONE SYNTHESIS FOR ITS USE IN INDUSTRIAL ENVIROMENTS

V. M. Kushniruk, V. A. Heorhiyants, N. V. Harna

*National University of Pharmacy, Kharkiv
JSC "Farmak", Kyiv*

Summary: the methods for the amizone synthesis in the laboratory with a view to following use in the industrial manufacturing was investigated. The choice of the final materials, solvent, the synthesis conditions for good purity and high yield of the final product was substantiated.

Key words: amizone, final solution, solvent, synthesis.