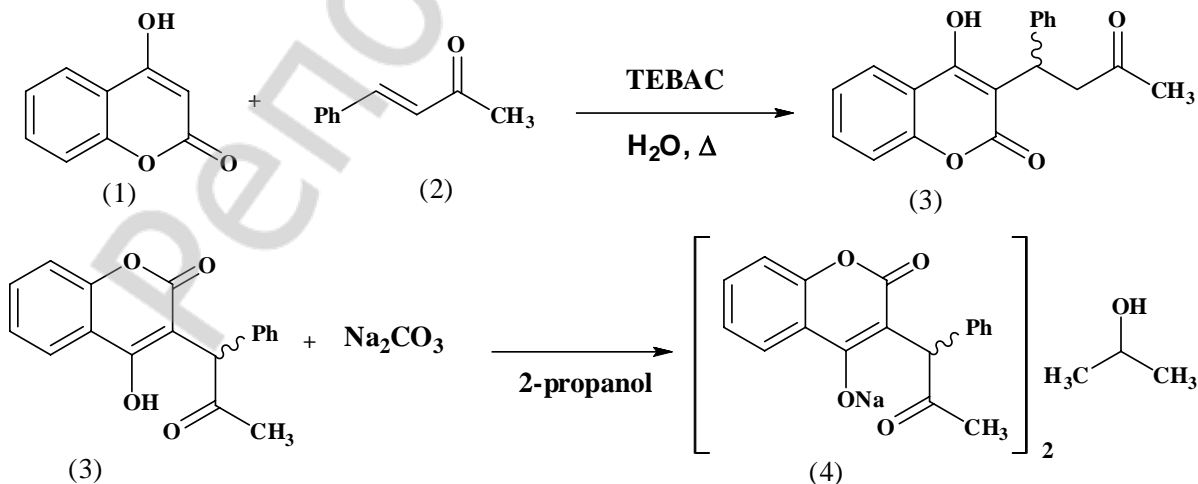


СИНТЕЗ ВАРФАРИНА НАТРИЯ КЛАТРАТА — АНТИКОАГУЛЯНТА КУМАРИНОВОГО РЯДА

Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», г. Минск

В настоящее время в медицинской практике с целью профилактики и лечения ишемической болезни сердца, тромбозов, тромбоземболических осложнений после инфаркта миокарда применяют препараты с антикоагуляционной активностью, оказывающие влияние на свёртываемость крови. По механизму действия различают две основные группы антикоагулянтов. Препараты с прямым антикоагуляционным действием, блокирующие тромбин, плазмин и влияющие непосредственно на факторы свёртывания крови (XII, XI, X, IX), а также уменьшающие агрегацию тромбоцитов и оказывающие непосредственное воздействие на тромбы. К ним относят гепарин, и близкие ему по строению производные — далтепарин, сулодексид и другие [1].



Вторую группу составляют антикоагулянты непрямого действия, которые ингибируют синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (X, IX, VII, II) в печени, снижают их концентрацию в плазме крови и замедляют процесс свёртывания крови. По своему химическому строению действующие вещества лекарственных средств этой группы относятся к производным кумарина. Так, 4-гидрокси-3-[(1R,S)-3-оксо-1-фенилбутил]-2H-1-бензопиран-2-он (3) в виде рацемической смеси R- и S-стереоизомеров, имеющий торговое название варфарин [4], является действующим веществом производимых в настоящее время препаратов в форме таблеток 1 мг, 2,5 мг, 5 мг [1]. На сегодняшний день антикоагулянты кумаринового ряда являются одними из наиболее эффективных и широко применяемых в медицине, что обуславливает несомненный интерес к этим веществам и делает актуальным их химический синтез с целью организации собственного производства и импортозамещения фармацевтической продукции на рынке Республики Беларусь. Известные к настоящему времени схемы синтеза варфарина предполагают использование в качестве ключевого соединения 4-гидроксикумарина (1), который может быть получен из фенола [5], производных салициловой кислоты [6] или о-гидроксиацетофенона [7,8]. Однако, ввиду коммерческой доступности и низкой стоимости 4-гидроксикумарина (1), а также с целью сокращения трудозатрат и повышения экологической безопасности производства нами было предложено использовать 4-гидроксикумарин (1) в качестве готового исходного соединения. Так, выбранная нами схема синтеза 4-гидрокси-3-[(1R,S)-3-оксо-1-фенилбутил]-2H-1-бензопиран-2-она (варфарина) (3) предполагает проведение реакции 1,4-присоединения по Михаэлю бензальацетона (2) к 4-гидроксикумарину (1) [9]. Среди разнообразных вариантов проведения этой реакции наиболее приемлемым оказался способ с использованием в качестве катализатора четвертичных аммониевых солей, например, бензилтриэтиламмония хлорида (англ. ТЕВАС) в воде [10], что позволило получить целевой варфарин (3) в виде рацемической смеси R- и S-стереоизомеров с выходом около 70 %.

В качестве фармацевтической субстанции варфарин (3) используется в виде легкорастворимых в воде солевых форм: аморфной натриевой соли [2] или кристаллического клатрата натриевой соли с 2-пропанолом (4) [3]. Водорастворимая кристаллическая форма варфарина (3) является более приемлемой с точки зрения изготовления из неё готовой лекарственной формы в виде таблеток, проведения с ней технологических операций, в связи с чем варфарин (3) получали в виде кристаллического клатрата (4). Большая часть литературных данных по синтезу субстанции варфарина, особенно среди патентных источников, касается разнообразных способов получения и очистки солевых форм варфарина (3) в водной среде с использованием различных оснований [11, 12], в органических растворителях [13, 14] и с применением водно-органических фаз [15–17]. Именно эта стадия является наиболее важной с практической точки зрения, поскольку непосредственно связана с получением конечной формы действующего вещества готового лекарственного средства. С целью синтеза кристаллической водорастворимой формы варфарина (3) нами был выбран наиболее короткий способ, заключающийся в обработке 2-пропанольного раствора варфарина (3) карбонатом натрия при нагревании, что позволило получить целевой клатрат варфарина

натрия (4) с выходом около 80 %. При этом химическое строение полученного клатрата (4) было доказано на основании данных ИК-, УФ-, ¹H ЯМР-спектроскопии, а его состав и чистота были подтверждены по совокупности результатов проведения контроля качества субстанции на соответствие требованиям фармакопейной статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь [3].

Таким образом, на РУП «Белмедпрепараты» разработана технология синтеза варфарина (3) и получения его кристаллической водорастворимой формы — субстанции варфарина натрия клатрата (4), соответствующей требованиям, предъявляемым к фармакопейным субстанциям, и зарегистрированной в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь в 2013 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Регистр* лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. ООО «РЛС-2003», 2003. Вып. 10. 1438 с.
2. *Государственная* фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, 2009. Т. 3. С. 209–2131.
3. *Государственная* фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, 2009. Т. 3. С. 211–213.
4. *Link, K. P.* // *Circulation*. 1959. Vol. 19. P. 97–107.
5. *Shah, V. R., Bose J. L., Shah R. C.* // *J. Org. Chem.* 1960. Vol. 25. P. 677–678.
6. *Jung, J.-Ch., Kim J.-Ch., Park O.-S.* // *Synth. Comm.* 1999. Vol. 29. № 20. P. 3587–3596.
7. *Jung, J.-Ch., Kim J.-Ch., Park O.-S.* // *Synth. Comm.* 2001. Vol. 31. № 8. P. 1195–1200.
8. *Kalinin, A. V.* [et al.] // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39. № 28. P. 4995–4998.
9. *Ikawa, M., Stahmann M. A., Link K. P.* // *JACS.* 1944. Vol. 66. № 6. P. 902–906.
10. *Патент* EP № 1089992A1 / I. M. Uwaydah [et al.]. 1997.
11. *Link, K. P.* Патент US № 2777859 / K. P. Link. 1957.
12. *Schroeder, S. H.* Патент US № 2765321 / S. H. Schroeder, K. P. Link. 1956.
13. *Патент* WO 02/070503 A1 / S. Bercovici [et al.]. 2002.
14. *Ashkar, M.* Патент US №2002/0120157A1 / M. Ashkar, S. Bercovici, R. Graff. 2002.
15. *Link, K. P.* Патент CA733522 / K. P. Link, H. Schroeder. 1966.
16. *Патент* CA733523 / J. Moe [et al.]. 1966.
17. *Патент* WO2008/044246A2 / N. R. Karusala [et al.]. 2008.