

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 76, № 1-2, 2023 Chemical Journal of Armenia

DOI: 10.54503/0515-9628-2023.76.1-2-152

ՄՈՂԻՖԻԿԱՑՎԱԾ ՄՈՏԵՑՈՒՄ ԲՈՒՊՐԵՆՈՐՖԻՆԻ
ԱՐՏԱԴՐԱԿԱՆ ՍԻՆԹԵԶԻՆ

Հ. ԶԻՆՍԵՐ¹, Թ. Հ. ԴԱՆԻԵԼՅԱՆ², Մ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ², Մ. Հ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ², Կ. Ս. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ²,
Ք. Հ. ՆԵՐԿԱՐԱՐՅԱՆ², Գ. Կ. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ², Մ. Լ. ՄՈՎՍԻՍՅԱՆ^{2*}

¹ AZAD Pharma AG, Դուրախվեգ 15, Շաֆհաուզեն, Շվեյցարիա

² ԱԶԱԴ ԲԱՐՄԱՅՈՒԹԻՔԼԻ ՍՊԸ գիտահետազոտական լաբորատորիա, Ազատության պ. 26,
Երևան, 0014, Հայաստանի Հանրապետություն

* E-mail: mmovsisyan@azad.am

Ընդունված է 21.03.2023

Սույն աշխատանքում ներկայացվում է բուպրենորֆինի՝ թեբախինց արտադրական սինթեզի փոփոխված, բարձրարդյունավետ վեցփուլանի եղանակ: Մշակվել է յուրահատուկ համակարգ՝ ցիանամիդային ճեղքումն ու Օ-դեմեթիլացումը մեկ փուլով իրականացնելու համար, ապահովելով հիմնական միջանկյալ միացություն՝ 18,19-դեհիդրոնորբուպրենորֆինի բարձր ելքն ու անցանկալի կողմնակի արգասիքների և խառնուրդների ցածր պարունակությունը:

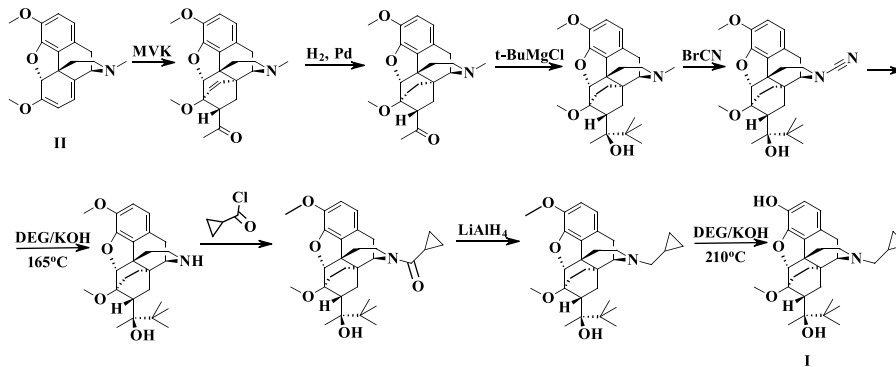
Մանոթ. 13, գծ. 3:

Բանալի բառեր. բուպրենորֆին, թեբախին, ցիանամիդային ճեղքում, Օ-դեմեթիլացում, 18,19-դեհիդրոնորբուպրենորֆին, 18,19-դեհիդրոնորբուպրենորֆին, ԱԴԲ

Բուպրենորֆինը (1) պատկանում է կիսասինթետիկ օփիատների դասին և բժշկության մեջ օգտագործվում է օփիոիդային՝ մասնավորապես հերոինային կախվածության բուժման համար, ինչպես նաև սուր և քրոնիկ ցավերի դեպքում: Բուպրենորֆինն ընդգրկված է ԱՀԿ հիմնական դեղերի, ինչպես նաև 2010-ականների ընթացքում ամենից շատ վաճառված 200 դեղերի ցանկում: Այն 186-րդն է ԱՄՆ-ում դեղատոմսով դուրս գրվող ամենատարածված դեղերի շարքում՝ ավելի քան երկու միլիոն դեղատոմսով: Բուպրենորֆինի ակտիվությունը 40-70 անգամ գերազանցում է մորֆինին ենթալեզվային

օգտագործման պարագայում: Նրա դեղաբանական նկարագրի մանրամասները լայնորեն լուսաբանվել են գրականության մեջ a-9:

Մոլեկուլը հայտնի է դեռևս 1960-ական թվականների կեսերից, երբ առաջին անգամ հրապարակվել է բուպրենորֆինի՝ թեբաինի (II) հիման վրա ստացման սինթետիկ եղանակ, որը ներառում էր 8 քիմիական փոխարկում (գծապատկեր 1):



Գծապատկեր 1. Բուպրենորֆինի առաջին արտադրական սինթեզը

Հաշվի առնելով մոլեկուլի կիրառական նշանակությունը, իսկ մյուս կողմից առաջին արտադրական սինթետիկ եղանակի էական թերությունները՝ սկզբնական հրապարակմանը հաջորդող տարիների ընթացքում լույս են տեսել մի շարք աշխատանքներ՝ II-ի a-d կամ դրա 0-դեմեթիլացված ածանցյալի՝ օրիպավինի a-c հիման վրա բուպրենորֆինի ստացման փոփոխված և լավարկված սինթետիկ եղանակների նկարագրությամբ: Վերջիններիս համաձայն՝ ապահովվում է բուպրենորֆինի ստացման արտադրական եղանակի զգալի բարելավում:

Չնայած օրիպավինի վրա հիմնված սինթետիկ մոտեցումների որոշ օբյեկտիվ առավելություններին՝ արտադրական և առևտրային տեսանկյունից դրանք իրականում առավելություն չեն ապահովում թեբաինի վրա հիմնված մոտեցումների համեմատ՝ հաշվի առնելով այս երկու օփիոիդների շուկայական արժեքները: Ուստի, թեբաինը բուպրենորֆինի կոմերցիոն սինթեզի համար ամենահարմար և մատչելի ելանյութն է: Մյուս կողմից հայտնի սինթետիկ եղանակներով բուպրենորֆինի ստացման ընդհանուր ելքը թեբաինից չի գերազանցում 30%-ը, հետևաբար՝ դեռևս բավականին արդիական է սինթետիկ եղանակի բարելավումը վերջնանյութի ելքի և, ի վերջո, արժեքի իջեցման տեսանկյունից:

Վերջերս մենք արտոնագրել ենք թեբաինի հիման վրա բուպրենորֆինի արտադրական ծավալներով ստացման բարելավված և բարձրարդյունավետ եղանակ, որը բաղկացած է վեց քիմիական

Բուպրենորֆինի ստացման առաջին սինթետիկ եղանակի, ինչպես նաև դրան հաջորդող փոփոխված մոտեցումներից շատերում խնդրահարույց փուլերից մեկը Օ-դեմեթիլացումն է, որը ենթադրում է բավականին կոշտ պայմանների կիրառում ցիկլոպրոպիլմեթիլային տեղակալիչով միջանկյալ նյութի վրա, ինչն իր հերթին հանգեցնում է ելքի զգալի կորստի և անցանկալի կողմնակի արգասիքների առաջացման: Սկզբունքորեն, թեբաինի վրա հիմնված այլ մոտեցումների համեմատ, առաջարկվող սինթետիկ մոտեցման ակնհայտ առավել-լուծյուններից մեկն այն է, որ վերոնշյալ խնդրահարույց փուլը տեղափոխվել է սինթետիկ հաջորդականության մեջտեղ՝ մինչև ցիկլոպրոպիլմեթիլ խմբի ներմուծումը, մինչդեռ կատալիտիկ հիդրոգենացումը տեղափոխվել է սինթեզի սկզբից դեպի վերջը՝ ապահովելով լրացուցիչ մաքրման էֆեկտ: Անցանկալի խառնուրդների ստացման նվազեցումը խիստ կարևոր է, քանի որ հալտնի սինթետիկ եղա-

նակները հակված են զգալի քանակությամբ խառնուրդներ և կողմնակի արգասիքներ առաջացնելու, որոնք, ի վերջո, պահանջում են վերջնանյութի լրացուցիչ մաքրում:

Այնուամենայնիվ, սույն աշխատանքի հիմնական նպատակն էր բուլբոլենորֆինի արտադրական մասշտաբի ստացման արդյունավետ պրոցեսի մշակումը՝ մեկ փուլի մեջ համադրելով ցիանամիդի ճեղքման և Օ-դեմեթիլացման ռեակցիաները: Առաջժամ հայտնի գրականության օրինակները միափուլ ցիանամիդի ճեղքման և Օ-դեմեթիլացման վերաբերյալ ենթադրում են ալկալիական մետաղների հիդրօքսիդների օգտագործումը պրոտոնավոր լուծիչում [10b], a, b: Ցիանամիդի ճեղքումը սովորաբար ընթանում է $110-130^{\circ}\text{C}$ ջերմաստիճանում՝ համեմատաբար լավ ելքերով, մինչդեռ դեմեթիլացումը պահանջում է ավելի կոշտ պայմաններ՝ 150°C -ից բարձր ջերմաստիճան և 24 ժամ կամ ավել ռեակցիայի տևողություն: Այս դեպքերում թիրախային միացության ելքերը չափավոր են և չեն գերազանցում 70% -ը: Մյուս կողմից, Օ-դեմեթիլացումը՝ որպես մեկ առանձին ռեակցիա, օրինակ, որպես բուլբոլենորֆինի ստացման սինթետիկ հաջորդականության վերջին փուլ, սովորաբար իրականացվում է ալկիլ- կամ արիլթիոլատների հետ փոխազդեցությամբ՝ դիպոլար ապրոտիկ լուծիչներում, $120-130^{\circ}\text{C}$ ջերմաստիճանում, 80-85% ելքով [10 b], [13 a, b]: Ծծմբային նուկլեոֆիլների կիրառմամբ համեմատաբար մաքուր դեմեթիլացման ռեակցիայի համադրումը մետաղական հիդրօքսիդների օգտագործմամբ ցիանամիդի տրոհման հետ հանգեցնում է էական դժվարությունների, քանի որ, ելնելով ռեակցիայի հավասարման ստեխիոմետրայից, ցիանամիդի ճեղքումը պահանջում է առնվազն մեկ մոլ ջուր՝ ուժեղ հիմքի ներկայությամբ: Սովորաբար օգտագործվող երկբևեռ ապրոտիկ լուծիչներից ոչ մեկը չի ապահովում այս պայմանները: Օ-դեմեթիլացման համար, որը SN տիպի ռեակցիա է, երկբևեռ ապրոտիկ լուծիչներն իդեալական ընտրություն են՝ նուկլեոֆիլի ռեակցիոնունակությունը պահպանելու համար: Պրոտոնային լուծիչներում նուկլեոֆիլի ռեակցիոնունակությունը զգալիորեն նվազում է:

Անցում կատարելով հողալկալիական և ալկալիական սուլֆիդների համակարգի՝ մասնավորապես նատրիումի սուլֆիդի հիդրատի պրոտոնային պոլիամինային լուծիչում և լիթիումի քլորիդի ներկայությամբ մեզ հաջողվել է գտնել վերոնշյալ, իրար որոշակիորեն հակասող պահանջները շրջանցելու կոմպրոմիսային տարբերակ:

Նատրիումի սուլֆիդը կարող է օգտագործվել տարբեր հիդրատացված ձևերով (տրիհիդրատից մինչև նոնահիդրատ)՝ ապահովելով ջրի անհրաժեշտ մոլային քանակությունը: Բացի այդ, ռեագենտն ինքնին օժտված է բարձր հիմնայնությամբ: Հետևաբար՝ այս փուլում լրացուցիչ հիմք չի պահանջվում: Ռեակցիայի ընթացքում

ջրի պարունակությունը նվազում է՝ սուլֆիդն ավելի ակտիվ դարձնելով: Քանի որ երկուսն էլ՝ լուծիչն ու ռեագենտը, ջրալուծվող են, վերջնանյութի իզոլացումը հեշտությամբ կարելի է իրականացնել ջրի ավելացմամբ և pH-ը 10-ի կարգավորելու միջոցով: Պարզվել է, որ բացի նատրիումի սուլֆիդից, ռեակցիան կարող է իրականացվել նաև սուլֆիդների խառնուրդի օգտագործման պարագայում, օրինակ, նատրիումի և/կամ լիթիումի սուլֆիդների: Տարբեր սուլֆիդները կարող են առաջանալ հենց ռեակցիայի ընթացքում՝ համապատասխան ալկալիական մետաղների հալոգենիդների ավելացման միջոցով՝ *in situ* մետաթեզիսի ռեակցիայով: Նման խառը համակարգերը կարող են բարելավել ելքը ռեակցիայի ավելի կարճ տևողության տեսանկյունից: Ավելին, պարզվել է, որ հատկապես այնպիսի պրոտոնային պոլիամինային լուծիչների, ինչպիսիք են էթիլենդիամինը (EDA), տրիէթիլենտետրամինը (TETA), դիէթիլենտրիամինը (DETA), համապատասխան մասնակի N-մեթիլացված ածանցյալները կամ դրանց խառնուրդները, ալկալիական կամ հողալկալիական մետաղների սուլֆիդների հետ օգտագործումն ապահովում է միափուլ ցիանամիդային ճեղքում և Օ-դեմեթիլացում՝ բարձր ելքերով: Նատրիումի սուլֆիդի և DETA-ի՝ որպես լուծիչի համադրությունը շատ բարենպաստ ազդեցություն է թողնում ելքի և կողմնակի խառնուրդների առաջացման առումով: Ամենայն հավանականությամբ, DETA-ում պրոտոնների շարժունակությունը բավականաչափ նվազ է սպիրտների համեմատ, որպեսզի ապահովվի նուկլեոֆիլի ռեակցիոնունակությունը, բացի այդ DETA-ն օժտված է աղերը լուծելու բարձր ունակությամբ և կայուն է ռեակցիայի պայմաններում: Այս գործոնները նատրիումի սուլֆիդի հետ միասին ապահովում են առավել բարենպաստ պայմաններ՝ ցիանամիդի ճեղքումն ու Օ-դեմեթիլացումը մեկ փուլով արդյունավետ իրականացնելու համար:

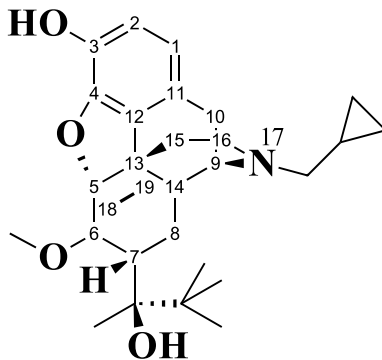
Լայնածավալ կինետիկ ուսումնասիրությունների հիման վրա պարզվել է, որ 130-150°C ջերմաստիճանային միջակայքը լավագույնն է ռեակցիայի ընտրողականության, թիրախային միացության՝ VII-ի ստացման և ոչ ցանկալի խառնուրդների ցածր քանակների առաջացման առումով: Վերջին հանգամանքը, ենթադրաբար, կարելի է վերագրել, հայտնի մեթոդների համեմատ, ռեակցիայի ավելի մեղմ պայմաններին: Ի վերջո, այս մոտեցումը թույլ տվեց 87% մեկուսացված ելքով ստանալ 18,19-դեհիդրոնորբուպրենորֆին (VII) անմիջապես V-ից՝ խուսափելով ցիանամիդի ճեղքման միջանկյալ արգասիքի (VI) առանձնացումից:

Վերևում նշված սինթետիկ եղանակով արտադրված նյութը բավարարում է բուպրենորֆին ԱԴԲ-ին ներկայացվող բոլոր որակական

պահանջներին: Արտադրության վալիդացման գործընթացն ամբողջությամբ հաջողվել է:

Փորձնական մաս

Լուծիչներն օգտագործումից առաջ մաքրվել են թորման եղանակով և համապատասխանել են ռեագենտներին ներկայացվող մաքրության չափանիշներին: Օգտագործված մյուս ռեագենտները համապատասխանել են մատակարարի կողմից ներկայացված չափորոշիչներին: Ռեակցիաների ընթացքը, ինչպես նաև ստացված միացությունների մաքրությունը հսկվել են Agilent 1100 և 1200 HPLC համակարգերի միջոցով: ^1H ՄՄՌ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$) և ^{13}C ՄՄՌ (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$) սպեկտրները գրանցվել են Varian Mercury-300 սպեկտրոմետրով, տետրամեթիլսիլանն օգտագործվել է որպես ներքին ստանդարտ: Քիմիական տեղաշարժերն արտահայտված են ppm-ներով: Սպինային մոլտիպլետությունն արտահայտվում է որպես s (սինգլետ), d (դուբլետ), t (տրիպլետ) և m (մոլտիպլետ), ինչպես նաև b (լայնացած): Զուգորդման հաստատունները (J) արտահայտված են հերցերով: Մորֆինանային կմախքում ատոմների համարակալման կարգը պատկերված է գծապատկեր 3-ում:



Գծապատկեր 3. Մորֆինանային կմախքում ատոմների համարակալման կարգը

Ստացված միացությունների հալման կետը որոշվել է Buchi B-545 սարքավորման օգնությամբ: Ելքերը հաշվարկված են քրոմատոգրաֆիկորեն և սպեկտրոսկոպիկորեն մաքուր նյութերի համար:

1-[(1R,2S,6R,14R,15R,16S)-11,15-դիմետօքսի-5-մեթիլ-13-օքսա-5-ազահեքսացիկլո[13.2.2.1^{2,8}.0^{1,6}.0^{2,14}.0^{12,20}]իկոսա-8,10,12(20),18-տետրաեն-16-իլ]-1-էթանոն; α -թևինոն (III)

20.0 գ Թեբաինը (II), (64.23 մմոլ) սուսպենզում են 28 գ 2-պրոպանոլի և 14գ ջրի խառնուրդում, որից հետո ավելացնում են 13.5գ

մեթիլվինիլկետոն (MVK), (192.69 մմոլ) սենյակային ջերմաստիճանում: Սուսպենզիան տաքացնում են 60 °C և խառնում 16 ժամ մինչև ելանյութի ամբողջական կոնվերսիան: Հաջորդիվ, սուսպենզիան սառեցնում են 50°C և դրան ավելացնում 14 գ ջուր, որից հետո սուսպենզիան սառեցնում են 0 – 5 °C: Առաջացած սպիտակ նստվածքը ֆիլտրում են վակուումով, լվանում ջրով և չորացնում վակուումում 40 °C պայմաններում, ինչի արդյունքում ստանում են 22.63 գ III միացությունը՝ 99.3% *ԲեձՔ* մաքրությամբ: Ելքը՝ 92.3%, սպիտակ փոշի, հ.կ. 119.6°C: ՄՄՌ ¹H սպեկտր (DMSO-d6/CCl₄): 1.21-1.32 (1H, m, H15a), 1.77 (1H, ddd, J=13.1, 3.7 և 1.3,), 1.94-2.03 (1H, m), 2.05 (3H, s, COCH₃), 2.32-2.52 (3H, m), 2.34 (3H, s, NCH₃), 2.81-2.92 (2H, m, H16a, H16b), 3.15 (1H, b.d, J=18.5, H10b), 3.16 (1H, d, J=6.4), 3.55 (3H, s, 6-OCH₃), 3.77 (3H, s, 3-OCH₃), 4.54 (1H, d, J=1.3, H5), 5.50 (1H, d, J=8.8, H18), 5.74 (1H, dd, J=8.8 և 1.3, H19), 6.42 (1H, dt, J=8.1 և 0.9, H1), 6.51 (1H, d, J=8.1, H2): ՄՄՌ ¹³C սպեկտր (DMSO-d6/CCl₄): 21.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.6 (CH₃), 32.7 (CH₂), 42.5 (C), 42.9 (NCH₃), 44.8 (CH₂), 46.6 (C), 49.4 (CH), 52.5 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 59.2 (CH), 80.6 (C), 94.0 (CH), 114.2 (CH), 118.7 (CH), 125.3 (CH), 127.5, 133.6, 135.3 (CH), 141.1, 147.6, 206.0.

(S)-2-{(1R,2S,6R,14R,15R,16R)-11,15-դիմետօքսի-5-մեթիլ-13-օքսա-5-ազահեքսացիկլո[13.2.2.1^{2,8}.0^{1,6}.0^{2,14}.0^{12,20}]}իկոսա-8,10,12(20),18-տետրաեն-16-իլ}-3,3-դիմեթիլ-2-բութանոլ (IV):

92.5 մլ տրեա-բութիլմագնեզիում քլորիդի 1.7 M լուծույթը դիէթիլէթերում (157.3 մմոլ) նոսրացնում են 70 մլ տոլուոլով և սառեցնում 5 °C ազոտի միջավայրում: Ստացված լուծույթին ավելացնում են 14.35գ դիզլիմ (106.9 մմոլ)՝ պահպանելով ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանը 5-10 °C միջակայքում: Ռեակցիոն խառնուրդին կաթ-կաթ ավելացնում են 10.0 գ III-ի (26.2 մմոլ) լուծույթը 75 մլ տոլուոլ/դիէթիլէթեր 1:1 (կշիռ/կշիռ) խառնուրդում՝ պահպանելով ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանը 5-10 °C միջակայքում, որից հետո խառնումը շարունակում 1.5 ժամ 5 °C-ում: Ռեակցիոն խառնուրդը «մարում են» ացետոնի դիէթիլէթերային լուծույթով, ապա՝ ամոնիումի քլորիդի հազեցած ջրային լուծույթով: Ֆազերն առանձնացնում են, օրգանական շերտը լվանում ջրով: Օրգանական շերտի տոլուոլ/էթեր լուծիչը փոխարինում են էթանոլով՝ լուծիչը հեռացնելու և զուգահեռ 150մլ էթանոլ ավելացնելու եղանակով: Ստացված լուծույթը եռացնում են 1 ժամ, ավելացնում 36 մլ ջուր, եռացնում ևս մեկ ժամ, որից հետո սառեցնում են 5 °C: Առաջացած նստվածքը ֆիլտրում են վակուումով, լվանում էթանոլ/ջուր 1:1 խառնուրդով և չորացնում վակուումում: Ստանում են 9.56 գ IV՝ 99.8% *ԲեձՔ* մաքրությամբ: Ելքը՝ 83%, սպիտակ փոշի, հ.կ. 216.2°C: ՄՄՌ ¹H

սպեկտր (DMSO-d₆/CCl₄): ¹H: 0.90 (3H, s, CH₃), 0.90 (1H, dd, *J* = 12.6 և 8.6, H8a), 0.96 (9H, s, Me₃), 1.82 (1H, ddd, *J* = 13.0, 4.1 և 2.0, H15a), 1.89 (1H, ddd, *J* = 13.0, 11.7 և 5.4, H15b), 2.05 (1H, dd, *J* = 8.7 և 8.6, H7), 2.30-2.41 (2H, m, CH₂), 2.36 (3H, s, NCH₃), 2.48 (1H, ddd, *J* = 12.2, 5.5 և 1.8, H10a), 2.80 (1H, dd, *J* = 12.6 և 8.7, H8b), 3.09 (1H, d, *J* = 6.4), 3.16 (1H, b.dd, *J* = 18.5 և 1.8, H16a), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.49 (1H, d, *J* = 1.4, H5), 5.02 (1H, OH), 5.39 (1H, d, *J* = 8.9, H18), 5.93 (1H, b.d, *J* = 8.9, H19), 6.40 (1H, dt, *J* = 8.1 և 0.9, H1), 6.50 (1H, d, *J* = 8.1, H2): ՄՄՌ ¹³C սպեկտր (DMSO-d₆/CCl₄): 19.1 (CH₃), 21.7 (CH₂), 26.3 (Me₃), 31.5 (CH₂), 33.2 (CH₂), 39.1 (C), 42.4 (CH₂), 43.0 (NCH₃), 44.8 (CH₂), 45.0 (CH), 45.5 (C), 54.3 (OMe), 56.1 (OMe), 59.3 (CH), 77.0 (C), 83.7 (C), 97.6 (CH), 114.2 (=CH), 118.7 (CH), 124.4 (CH), 127.5, 133.7, 134.6 (CH), 141.0, 147.5.

(1R,2S,6R,14R,15R,19R)-19-[(S)-1-հիդրօքսի-1,2,2-տրիմեթիլպրոպիլ]-11,15-դիմետօքսի-13-օքսա-5-ազահեքսացիկո[13.2.2.1^{2,8}.0^{1,6}.0^{2,14}.0^{12,20}]իկոսա-8,10,12(20),16-տետրաեն-5-կարբոնիտրիլ (V):

10.0 գ IV-ի (22.7 մմոլ) և 1.57 գ նատրիումի կարբոնատի (11.4մմոլ) սուսպենզիային 35մլ ացետոնիտրիլում կաթ-կաթ ավելացնում են ցիանոգեն բրոմիդի 10.5 մլ 3 M լուծույթ դիքլորմեթանում (31.6 մմոլ)՝ սենյակային ջերմաստիճանում, որից հետո ռեակցիոն խառնուրդը տաքացնում են 40 °C և խառնում 6 ժամ: Ռեակցիոն խառնուրդը բերում են սենյակային ջերմաստիճանի, որից հետո ավելացնում 1 մլ ջուր և դիքլորմեթանը հեռացնում են: Մնացորդին ավելացնում են 60 մլ ջուր և ացետոնիտրիլը ազեոտրոպ թորում են: Մնացորդը բերում են սենյակային ջերմաստիճանի, նստվածքը ֆիլտրում, լվանում են ջրով և չորացնում են վակուումում՝ 50 °C պայմաններում: Ստանում են 9.93 գ V՝ 99.5% ՔԷՀՔ մաքրությամբ: Ելքը՝ 98%, սպիտակ փոշի, հ.կ. 265.5 °C: ՄՄՌ ¹H սպեկտր (DMSO-d₆/CCl₄): 0.93 (3H, s, CH₃), 0.99 (9H, s, Me₃), 1.14 (1H, dd, *J* = 12.6 և 8.5, H8a), 1.86-1.94 (1H, m, H15a), 1.97-2.08 (1H, m, H15b), 2.13 (1H, dd, *J* = 8.7 և 8.5, H7), 2.59 (1H, dd, *J* = 2.6 և 8.7, H8b), 3.13 (1H, b.dd, *J* = 19.0 և 5.2, H10a), 3.16 (1H, b.dd, *J* = 19.0 և 2.0, H10b), 3.24-3.37 (2H, m, H16a, H16b), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, dd, *J* = 5.2 և 2.0, H3), 4.57 (1H, d, *J* = 1.4, H5), 4.98 (1H, OH), 5.40 (1H, d, *J* = 8.9, H18), 6.02 (1H, b.d, *J* = 8.9, H19), 6.49 (1H, dt, *J* = 8.2 և 0.9, H1), 6.59 (1H, d, *J* = 8.2, H2): ՄՄՌ ¹³C սպեկտր (DMSO-d₆/CCl₄): 19.1 (CH₃), 26.3 (Me₃), 31.1 (CH₂), 31.2 (C), 39.1 (C), 41.3 (CH₂), 44.9 (CH), 45.1 (C), 54.4 (OMe), 56.0 (OMe), 57.3

(CH), 77.0, 83.3 (C), 97.1 (CH), 114.6 (=CH), 116.9, 119.2 (CH), 125.5 (CH), 132.1, 132.7 (CH), 141.5, 147.7.

18,19-դեհհիդրոնորբուպրենորֆին (VII):

11.36 գ V միացություն (25.28 մմոլ), 21.28 գ նատրիումի սուլֆիդի նոնահիդրատի (88.32 մմոլ) սուսպենզիան 56 մլ DETA-ում ազոտի հոսքի տակ աստիճանաբար տաքացնում են 130 °C՝ երկու ժամվա ընթացքում և նույն ջերմաստիճանում խառնում են 21 ժամ: Թողնում են ռեակցիոն խառնուրդը հովանա մինչև 30 °C և դանդաղ ավելացնում են 40 մլ NaOH-ի 1M ջրալին լուծույթ: Խառնուրդը ֆիլտրում են վակուումով և ֆիլտրատին ավելացնում են 48 մլ մեթիլ-տրեա-բուլբիլ եթեր: Ֆագերը բաժանում են: Ջրալին շերտը տաքացնում են 50 °C և դանդաղ ավելացնում են 48 մլ ամոնիումի քլորիդի հազեցած ջրալին լուծույթ: Ստացված սուսպենզիան սառեցնում են 20 °C, խառնում են 5 ժամ և ֆիլտրում: Ստացված պինդ նյութը լվանում են մեթիլ-տրեա-բուլբիլ եթերով և չորացնում են վակուումում: Ստանում են 9.1գ VII՝ 97.9% ԲՀՀՔ մաքրությամբ: Ելքը՝ 87.47%, սպիտակ փոշի, հ.կ. 324.9°C: ՄՄՌ ¹H սպեկտր (DMSO-d₆/CCl₄): 0.88 (1H, dd, J=12.5, 8.5, H8a), 0.90 (3H, s, CH₃), 0.96 (9H, s, Me₃), 1.70-1.82 (2H, m, H15a, H15b), 2.05 (1H, b.t., J=8.5, H7), 2.67-2.76 (1H, m, H10a), 2.78 (1H, dd, J=12.5, 8.5, H8b), 2.88-2.98 (3H, m, H16a, H16b, H10b), 3.30 (1H, dd, J=4.4, 3.0, H9), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.40 (1H, d, J=1.3, H5), 5.07 (1H, s, OH), 5.35 (1H, d, J=8.9, H18), 5.94 (1H, b.d, J=8.9, H19), 6.28 (1H, dt, J=8.0, 0.9, H1), 6.39 (1H, d, J=8.0, H2), 8.00 (1H, b., NH): ՄՄՌ ¹³C սպեկտր (DMSO-d₆/CCl₄): 19.1 (CH₃), 26.3 (Me₃), 31.5 (CH), 33.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 36.7 (CH₂), 39.1 (C), 41.8 (C), 45.3 (CH₂), 46.7 (C), 52.1 (NCH), 54.5 (OMe), 77.1 (C), 83.7 (C), 98 (OCH), 116.2 (CH), 118.5 (CH), 125.7, 133.5, 134.9 (CH), 138.2, 146.4:

18,19-դեհհիդրոնորբուպրենորֆին (VIII):

5.55գ VII (13.48 մմոլ) ավելացնում են 18.5մլ դիմեթիլֆորմամիդ՝ խառնման պայմաններում: Ստացված սուսպենզիային ավելացնում են 5.1 8գ դիհիդրոպրոպիլէթիլամին (40.5 մմոլ), 2.74գ ցիկլոպրոպիլմեթիլ բրոմիդ (20.16 մմոլ) և սուսպենզիան տաքացնում են 70 °C: Ռեակցիոն խառնուրդը խառնում են 12 ժամ, հովացնում մինչև 50 °C և «հանգցնում» են 2.35 մլ մեթիլամինի 41% ջրալին լուծույթով (27.75 մմոլ), որից հետո կաթ-կաթ ավելացնում են 18.5 մլ ջուր, ստացված սուսպենզիան սառեցնում են 5 °C, ֆիլտրում և լվանում են ջրով: Ստացված թաց նյութը վերաբյուրեղացնում են էթանոլ/ջուր (2:1 ծավալ/ծավալ) խառնուրդից: Վակուումում չորացնելուց հետո ստանում են 5.74 գ VIII՝ 99.2% ԲՀՀՔ մաքրությամբ: Ելքը՝ 91.5%,

սպիտակ փոշի, հ.կ. 241.2 °C: ՄՄՌ ^1H սպեկտր (DMSO-d6/CCl₄): 0.09-0.20 (2H, m) և 0.43-0.57 (2H, m, 2CH₂ ցիկլոպրոպիլ), 0.79-0.93 (2H, m, CH ցիկլոպրոպիլ և H8a), 0.91 (3H, s, CH₃), 0.95 (9H, s, Me₃), 1.77-1.93 (2H, m, H15a, H15b),

2.05 (1H, dd, J 8.7, 8.5, H7), 2.31-2.44 (4H, m), 2.64 (1H, b.dd, J=1.5, 5.0), 2.87 (1H, dd, J=12.5, 8.7, H8b), 3.01 (1H, d, J=18.2), 3.42 (1H, d, J=6.5), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.45 (1H, d, J=1.3, H5), 5.07 (1H, s, OH), 5.38 (1H, d, J=8.9, H18), 5.94 (1H, dd, J=8.9 և 1.3, H19), 6.27 (1H, dt, J=8.0 և 0.9, H1), 6.39 (1H, d, J=8.0, H2), 8.40 (1H, s, 3-OH): ՄՄՌ ^{13}C սպեկտր (DMSO-d6/CCl₄): 2.8 և 3.8 (2CH₂ ցիկլոպրոպիլ), 9.0 (CH c ցիկլոպրոպիլ), 19.1 (CH₃), 22.4 (CH₂), 26.3 (Me₃), 31.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 39.1, 42.3 (C), 43.6 (CH₂), 45.1 (CH), 46.4 (C), 54.5 (OCH₃), 56.3 (CH), 58.8 (CH₂), 77.0 (C), 83.8 (C), 97.5 (CH), 116.2 (CH), 118.6 (CH), 124.2 (CH), 125.2, 133.4, 134.8 (CH), 138.3, 146.4.

Բուլարենորֆին (1):

2g VIII (4.29 մմոլ) ավելացնում են 12.6մլ MEK: Ստացված լուծույթն ավելացնում են 0.24 գ 10% Pd/C (50%, խոնավացված) սուսպենզիային՝ 0.43 գ տրիէթիլամինի և 14մլ մեթանոլի խառնուրդում: Ռեակցիոն խառնուրդը հիդրոգենացնում են 35 °C և 3-5 բար ճնշման պայմաններում, 16-24 ժամ տևողությամբ՝ մինչև ելանյութի ամբողջական կոնվերսիան: Կատալիզատորը ֆիլտրում են և ֆիլտրատից մասամբ թորում են լուծիչները՝ մինչև սուսպենզիայի առաջանալը: Սուսպենզիային ավելացնում են 15.5 գ տրիէթիլամին և շարունակում են թորումը: Պղտոր մնացորդը հովացնում են մինչև 50 °C և մեկ ժամ խառնում են, ապա աստիճանաբար սառեցնում են մինչև -15 °C և 7 ժամվա ընթացքում: Նստվածքը՝ բուլարենորֆինի սուլֆատը տրիէթիլամինի հետ, ֆիլտրում են և չորացնում վակուումում՝ մինչև հաստատուն քաշը: Ստանում են 1.8 գ I՝ 99.85% ԲԷՀՔ մաքրությամբ: Ելքը՝ 90%, սպիտակ փոշի, հ.կ. 26° C: ՄՄՌ ^1H սպեկտր (DMSO-d6/CCl₄): 0.06-0.16 (2H, m) և 0.40-0.52 (2H, m, 2CH₂ ցիկլոպրոպիլ), 0.65-0.85 (2H, m, CH c ցիկլոպրոպիլ և H8a), 0.98 (9H, s, Me₃), 0.94-1.06 (1H, m), 1.22 (1H, dd, J=13.0, 9.2), 1.27 (3H, s, CH₃), 1.64 (1H, b.dd, J=12.8, 3.0), 2.05 (1H, dd, J=8.7, 8.5, H7), 1.70-1.82 (2H, m), 1.93 (1H, td, J=12.6, 5.5), 2.06 (1H, dd, J=10.6, 9.2), 2.18 (1H, dd, J=18.1, 6.5), 2.24-2.33 (1H, m), 2.29 (1H, dd, J=12.6, 6.5), 2.33 (1H, dd, J=12.6, 6.1), 2.58 (1H, dd, J=11.9, 5.1), 2.80 (1H, ddd, J=13.0, 10.6, 3.5), 2.91 (1H, d, J=6.4), 2.92 (1H, b.d, J=12.0), 3.56 (3H, s, OCH₃), 4.32 (1H, s, H5), 5.33 (1H, s, OH), 6.33 (1H, b.d, J=8.0, H1), 6.51 (1H, d, J=8.0, H2), 8.56 (1H, s, 3-OH). ՄՄՌ ^{13}C սպեկտր

(DMSO-d₆/CCl₄): 2.8 и 3.6 (2CH₂ *ցիկлопропиль*), 9.0 (CH *ցիկлопропиль*), 17.8 (CH₂), 19.5 (CH₃), 22.2 (CH₂), 26.0 (Me₃), 29.1 (CH₂), 32.9 (CH₂), 35.18 (CH₂), 35.25, 39.8 (CH), 43.0 (CH), 43.2 (CH₂), 45.4 (C), 51.8 (OCH₃), 57.9 (CH), 58.8 (CH₂), 78.0 (C), 80.0 (C), 95.1 (CH), 116.5 (CH), 118.4 (CH), 125.4, 131.6, 138.4 (CH), 145.3, 146.4.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОММЕРЧЕСКОМУ СИНТЕЗУ БУПРЕНОРФИНА

Х. ЗИНСЕР¹, Т.А. ДАНИЕЛЯН², М.Р. ГРИГОРЯН², М.О. ГАРИБЯН², К.С.
БАРСЕГЯН², К.Г. НЕРКАРАРЯН², Г.К. ГЕВОРГЯН², М.Л. МОВСИСЯН^{2*}

¹ AZAD Pharma AG, Дурахвег 15, CH-8200, Шаффхаузен, Швейцария

² ООО АЗАД Фармасьютиклз, научно-исследовательская лаборатория, пр. Азатутян 26,
0014 Ереван, Армения

Сообщается о модифицированном и высокоэффективном синтетическом подходе для коммерческого производства бупренорфина на основе тебаина, включающем в себя шесть химических стадий. По сравнению с другими подходами, основанными на тебаине, стадия О-деметилирования, предполагающая применение довольно жестких условий к промежуточному продукту с уже введенным циклопропилметильным фрагментом, что приводит к значительной потере выхода и образованию нежелательных примесей, смещена к середине синтетической последовательности – непосредственно перед введением циклопропилметильной группы, при этом каталитическое гидрирование смещено от начала к концу, обеспечивая дополнительный эффект очистки. Разработана уникальная система, обеспечивающая надежное одностадийное расщепление цианамида и О-деметилирование в промышленном масштабе, позволяющая получить ключевой интермедиат — 18,19-дегидронорбупренорфин с высоким выходом и низким содержанием нежелательных побочных продуктов.

A MODIFIED APPROACH FOR THE COMMERCIAL SYNTHESIS OF BUPRENORPHINE

H. ZINSER¹, T.H. DANIELYAN², M.R. GRIGORYAN², M.H. GHARIBYAN², K.S.
BARSEGHYAN², K.H. NERKARARYAN², G.K. GEVORGYAN², M.L. MOVSISYAN^{2*}

¹ AZAD Pharma AG, Durachweg 15, CH-8200, Schaffhausen, Switzerland

² AZAD Pharmaceuticals LLC R&D Laboratory, Azatutyan ave. 26, 0014 Yerevan, Armenia

A modified and highly efficient thebaine based synthetic approach for the commercial production of Buprenorphine, comprising of six chemical steps, is reported. Compared to other thebaine based approaches, the step of O-demethylation, which implies application of quite harsh conditions on an intermediate with already introduced cyclopropylmethyl moiety, causing significant yield loss and formation of undesired

impurities, is shifted towards the mid of the synthetic sequence, before introducing the cyclopropylmethyl group, meanwhile catalytic hydrogenation is moved from the beginning to the end, providing additional purification effect. A unique system for robust commercial scale one pot cyanamide cleavage and O-demethylation, providing the key intermediate – 18,19-dehydronorbuprenorphine with high yield and low content of undesired by-products, is developed.

Գրականություն

- [1] "Buprenorphine". SAMHSA Center for Substance Abuse Treatment (CSAT). July 2019. Retrieved 9 January 2020.
- [2] "Buprenorphine Hydrochloride". drugs.com. American Society of Health-System Pharmacists. 26 January 2017. Retrieved 17 March 2017.
- [3] World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021). Geneva: World Health Organization. hdl:10665/345533.
- [4] Vardanyan R., Hraby V. - *Synthesis of Best-Seller Drugs* // 2016. Academic Press, p.868, ISBN 978-0124114920
- [5] "The Top 300 of 2020". ClinCalc. Retrieved 7 October 2022. <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>
- [6] Cote J., Montgomery L. - Sublingual buprenorphine as an analgesic in chronic pain: a systematic review // *Pain Med.*, 2014, v.15 (7), p.p. 1171–1178. doi.org/10.1111/pme.12386
- [7] a) Gudin J., Fudin J. - A narrative pharmacological review of buprenorphine: a unique opioid for the treatment of chronic pain // *Pain and Ther*, 2020, v.9(1), p.p. 41–54. doi.org/10.1007/s40122-019-00143-6; b) Lutfy K., Cowan A. - Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology // *Curr Neuropharmacol*, 2004, v.2(4), p.p. 395–402. doi.org/10.2174/1570159043359477; c) Robinson S.E. - Buprenorphine: an analgesic with an expanding role in the treatment of opioid addiction // *CNS Drug Rev.*, 2002, v.8(4), p.p. 377–90. doi.org/10.1111/j.1527-3458.2002.tb00235.x.; d) Khanna I.K., Pillarisetti S. - Buprenorphine - an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. // *J.Pain Res.*, 2015, v.8, p.p. 859–870. doi.org/10.2147/JPR.S85951.; e) Madison C.A, Eitan S. Buprenorphine: prospective novel therapy for depression and PTSD // *Psychol. Med.* 2020, v. 50 (6), p.p. 881–893. doi.org/10.1017/S0033291720000525.; f) Stefanowski B., Antosik-Wójcicka A., Świącicki Ł. - The use of buprenorphine in the treatment of drug-resistant depression - an overview of the studies // *Psychiatr. Pol.*, 2020, v. 54 (2), p.p. 199–207. doi.org/10.12740/PP/102658.; g) Carlezon W.A., Béguin C., Knoll A.T., Cohen B.M. - Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders // *Pharmacol.Ther.*, 2009,v.123 (3), p.p. 334–343. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.008.
- [8] Bentley K. W. US3433791 (1968)
- [9] a) Bease M., Jamieson B., Marmor R. EP3321269 (2020). b) Schütz J., Krassnig R., Schmidhammer H., Wurst K., Lattanzi R., Negri L. -Synthesis and pharmacological evaluation of 18,19-dehydrobuprenorphine // *Heterocycles*, 2001, v.54, №2, p.p. 989-998. c) Abel A., Carnell A., Davis J., Paylor M. - The synthesis of buprenorphine intermediates by regioselective microbial N- and O-demethylation reactions using *Cunninghamella echinulata* NRRL 1384 // *Enzyme Microb. Tech.*, 2003, v.33 p.p. 743–748. d) Marton J., Hosztafi S., Ber6nyi S., Simon C., Makleit S. - Preparation of 6,14-ethenomorphinan derivatives // *Monatsh. Chem.*, 1994, v.125(11), p.p.1229-39.
- [10] a) Werner L., Machara A., Adams D. R., Cox D. P., Hudlicky T. - Synthesis of Buprenorphine from Oripavine via N-Demethylation of Oripavine Quaternary Salts // *J.*

- Org. Chem.*, 2011, 76, p. 4628. b) Machara A., Werner L., Endoma-Arias M., Cox D.P., Hudlicky T. - *Improved Synthesis of Buprenorphine from Thebaine and/or Oripavine via Palladium-Catalyzed N-Demethylation/Acylation and/or Concomitant O-Demethylation* // *Adv. Synth. Catal.*, 2012, v.354, p.p. 613 – 626. c) Mannino A., Hoefgin E.R., Hill P.L., Buehler H.J. US 8993764 (2006)
- [11] Hudlicky T. - *Recent advances in process development for opiate-derived pharmaceutical agents.* // *Canadian Journal of Chemistry*, 2015, 93(5): 492-501. doi.org/10.1139/cjc-2014-0552
- [12] Zinser H., Danielyan T., Grigoryan M., Gharibyan M., Movsisyan M., Nerkararyan K. WO2021151908A1 (2020)
- [13] a) Zhang, Liyun et al. CN101260111, (2007). b) Brenda E. A. WO2010039214 (2004)