

УДК: 547.855.7

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА 2-((6-(4-(2-ГИДРОКСИ-ЭТИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-2-МЕТИЛПИРИМИДИН-4-ИЛ)АМИНО)-N-(2-МЕТИЛ-6-ХЛОРФЕНИЛ)-1,3-ТИАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДА (ДАЗАТИНИБА)

Валиев А.И., студент гр. ХТ-18.04.01, 2 курс, Николаева О.И., к.х.н., доцент,
доцент

Научный руководитель: Николаева О.И., к.х.н., доцент, доцент
Ивановский государственный химико-технологический университет,
г. Иваново

Наивысшей ценностью в жизни человека является здоровье. С возрастом естественным образом снижается уровень клеточной защиты, что становится причиной преждевременного старения. Если из организма по каким-то причинам старые клетки, называемые также сенесцентными, не удаляются, то иммунная система начинает процесс их уничтожения. Отрабо́тавшие клетки, если функционирование иммунной системы нарушено, могут подвергнуться злокачественным изменениям и превратиться в клетки рака. Снижения и устранения накопления сенесцентных клеток добиваются с помощью группы препаратов или веществ – сенолитиков. Сенолитики инактивируют старые и поврежденные клетки, что приводит к улучшению здоровья и замедлению процесса старения. На данный момент открыто большое множество препаратов, успешно справляющихся с функцией подавления роста злокачественных клеток. Все они представляют собой гетероциклические соединения. Одним из эффективных сенолитиков в настоящее время является 2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-метил-6-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб).

Наряду с этим, известно, что дазатиниб является представителем цитостатических лекарственных средств группы молекулярно-нацеленных препаратов и уже широко применяется в качестве ингибитора тирозин-киназы (ИТК) при борьбе с ростом раковых клеток. Благодаря своей специфичности, молекулярно-нацеленные препараты являются более эффективными в лечении определённых видов рака, включая те, которые устойчивы к традиционной химиотерапии. Они также могут использоваться в комбинации с другими методами лечения, такими как хирургия и лучевая терапия, для повышения эффективности терапии. В связи с этим важное значение имеет производство дазатиниба с минимальными трудо- и энергозатратами.

Существуют различные методики синтеза N-(2-хлоро-6-метилфенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил)-2-метил-4-пиримидинил)амино)-5-тиазолкарбоксамид, отличающиеся исходными реагентами и параметрами протекания реакции, выходами продукта и его чистотой [1-6]. За основу был

выбран самый простой и выгодный способ синтеза, представляющий собой одностадийное производство продукта из доступных реагентов.

Целью работы являлось выявление оптимальных параметров реакции, таких как температура, соотношение реагентов, время выдержки, для получения образца дазатиниба с необходимыми аналитическими характеристиками с максимальным выходом.

Синтез дазатиниба осуществлялся из исходных реагентов N-(2-хлоро-6-метилфенил)-2-((6-хлор-2-метил-4-пиримидинил)амино)-5-тиазолкарбоксамид и N-(2-гидроксиэтил)-пиперазина при постоянном перемешивании в диапазоне температур 80-118°C в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (ДИПЭА) в качестве органического основания в среде 1-бутанола (рисунок 1).

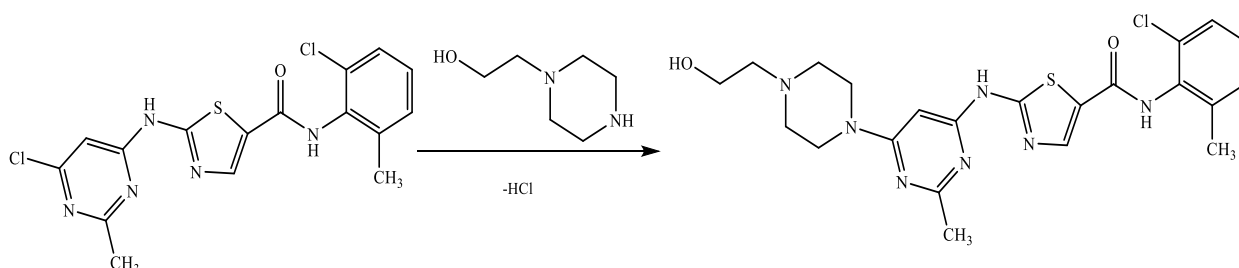


Рисунок 1. Схема синтеза дазатиниба

Реакция синтеза N-(2-хлоро-6-метилфенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил)-2-метил-4-пиримидинил)амино)-5-тиазолкарбоксамид представляет собой реакцию нуклеофильного замещения по ароматическому кольцу.

В ходе изучения реакции был выполнен ряд синтезов N-(2-хлоро-6-метилфенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил)-2-метил-4-пиримидинил)амино)-5-тиазолкарбоксамид с последовательным варьированием параметров реакции, таких как:

- температуры реакционной массы;
- времени выдержки реакционной массы при температуре протекания реакции;
- соотношения реагентов и катализатора реакции;
- времени выдержки при очистке полученного дазатиниба-сырца в различных средах.

Аналитические нормы по показателям качества готового продукта, а также методы анализа прописаны в фармакопейной статье [7].

Изучение влияния температуры протекания процесса синтеза в среде 1-бутанола показало, что оптимальной является температура кипения растворителя, 118°C.

Время выдержки реакционной массы при температуре протекания реакции варьировалось от 3 до 5 часов. Более полное растворение реакционной массы в 1-бутаноле происходит за 5 часов.

Изменение количества катализатора (ДИПЭА) влечёт за собой послед-

ствия на качественных характеристиках продукта. При уменьшении количества N,N-диизопропилэтиламина в реакционной смеси снижается показатель образцов «количественное определение», а при увеличении – эффекта на качество продукта не наблюдается.

Анализ среды и времени стадии очистки полученного образца-сырца также имеет значение. Получение чистого продукта происходит при перемешивании его с этиловым спиртом в течение 2 часов, либо при перемешивании его с водой при 90 °С в течении 1 часа. Изменение параметров реакции не оказало влияния на выход продукта и составило 74,0-76,5 %.

Таким образом, в результате выбранного метода синтеза дазатиниба выявлены оптимальные параметры протекания данного процесса с минимальными трудо- и энергозатратами.

Список литературы:

1. Korashy H.M. Dasatinib / Korashy H.M., Motiur Rahman A.F.M., Kassem M.G. // Profiles of drug substances, Excipients, and related methodology. – 2014. – №.39. – pp. 205-237.
2. Suresh G. A convenient new and efficient commercial synthetic route for dasatinib (Sprycel ®) / Suresh G., Venkata Nadh R., Srinivasu N. // Synthetic communications. – 2017.- vol. 47, -no. 17, -pp. 1610–1621.
3. Lombardo L.J. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in pre-clinical assays / L.J. Lombardo, F.Y. Lee, P. Chen and others // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 6658-6661.
4. Das J. 2-Aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor / J. Das, P. Chen, D. Norris // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 6819-6832.
5. McIntyre J.A. Dasatinib / J. McIntyre, J. Castanner, M. Bayes // Drugs of the Future. – 2006. – Vol. 31. – P. 291-303.
6. Patent № 9115124 B1 United States, C07D 417/12 (2006.01), C07D 417/14 (2006.01). Process and intermediates for the preparation of dasatinib. № 14/631,956. App. 26.02.2015 : Pub. 25.08.2015. / Baruto A., Gaboardi M., Castaldi M., Castaldi G. Ass. Cerbios-pharma SA. – 12 p.: ill. URL: <https://patents.google.com/patent/US9115124B1/en?q=US+9%2c115%2c124+B1>+
7. Дазатиниб (ФС.2.1.0400) // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XV издание. - 2023. – С. 6.