

Разработка синтеза «Нимодипина» в условиях микроволновой активации

А.А. Шевченко, Д.П. Хрусталеv, А.А. Потанкина

Кагандинский государственный технический университет, Б-Мира, 56, Караганда. E-mail: khrustalev@bk.ru

В ходе проведенных экспериментов был разработан новый «Зеленый» метод синтеза действующего вещества востребованного медицинского препарата «Нимодипин» в условиях микроволновой активации. Проведение всех трех стадий синтеза в условиях микроволновой активации позволило сократить многочасовой синтез до 3-5 минут. По итогам исследования, с применением методов математического планирования эксперимента был разработан лабораторный регламент производства «Нимодипина».

Введение

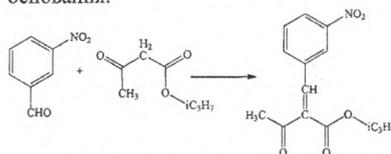
Некоторые несимметричные 1,4-дигидропиридины являются незаменимыми по своему фармацевтическому действию и находят самое широкое применение в лечении ряда гипертензивных и сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее известными несимметричными 1,4-дигидропиридинами, нашедшими применение в медицинской практике, являются «Алмодипин» (Pfizer), «Фелмодипин» (AstraZeneca), «Лерканидипин» (Berlin Chemi) и «Нимодипин» (Bayer). Необходимо заметить, что, например, самый уникальный и дорогой из перечисленных препаратов «Нимодипин»¹⁻³ был впервые синтезирован и запатентован корпорацией Bayer более 40 лет назад под торговым названием «Нимотоп». Он эффективно применяется в медицинской практике более 30 лет для профилактики и лечения инсультов и черепно-мозговых травм. Окончание срока действия патентной защиты позволяет организовать его производство в виде дженерика в Республике Казахстан.

Результаты и обсуждение

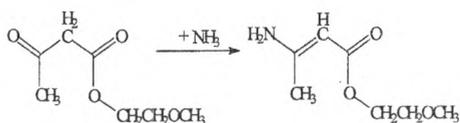
Впервые о мультикомпонентной реакции, заключающейся в длительном кипячении трехкомпонентной смеси, состоящей из альдегида, β-кетоксида и водного раствора аммиака в среде метанола, было сообщено в 1881 году

Ганчем. Однако, синтез несимметричных 1,4-дигидропиридинов не может быть осуществлен в одну стадию. В оригинальном патенте 5-изопропил-3-(2-метоксиэтилат)-4-(3-нитрофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин («Нимодипин») был приготовлен в три стадии. Первая стадия, реакция Кновенагеля, заключалась взаимодействием 3-нитробензальдегида с изопропиловым эфиром ацетоуксусной кислоты.

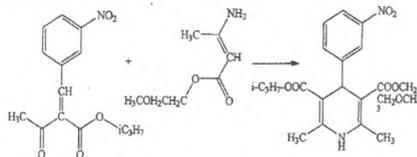
В классических условиях эта реакция протекает при комнатной температуре в течение суток с хорошим выходом в присутствии следов пиперидина, триэтиламина или другого слабого основания.



Вторая стадия, синтез аминокротоната, заключается во взаимодействии водного раствора аммиака с 2-метоксиэтиловым эфиром ацетоуксусной кислоты с образованием соответствующего аминокротоната.



Стадия образования «Нимодипина» заключается кипячением полученных полупродуктов в течении 20 часов в среде этанола.



Конвекционные условия синтеза характеризуются не только длительностью протекания реакции, но также расходом воды, электроэнергии, требуют применения дорогостоящих растворителей.

В ходе проведенных экспериментов было установлено, что все три рассмотренные реакции существенно ускоряются в условиях микроволновой активации.

Найдено, что в условиях микроволновой активации конденсация м-нитробензальдегида с 2-метоксиэтиловым эфиром ацетоуксусной кислоты протекает в течении 1-3 минут при мощности облучения 600-350 Вт. В качестве основного катализатора нами добавлялась одна-две капли концентрированного водного раствора аммиака, вместо внесенного в списки прекурсоров пиперидина. В классических условиях синтеза катализаторами этой реакции является какой-либо вторичный амин, обычно пиперидин. Также было установлено, что реакция Кновенагеля, в условиях микроволновой активации, успешно протекает в отсутствие растворителя.

Синтез изопропилового эфира аминокротеновой кислоты завершается за 3-5 минут при мощности облучения 90-350 Вт в условиях микроволнового облучения, взаимодействием избытка водного раствора аммиака с изопропиловым эфиром ацетоуксусной кислоты. Выход продукта составляет 90-95%.

Синтез «Нимодипина» проводился следующим способом: продукт реакции

Кновенагеля и ранее синтезированный аминокротонат смешивались и полученная смесь подвергалась микроволновой активации в течении 3-х минут при мощности 350 Вт. Выход конечного продукта составил 75-80%. Т.пл. = 124-125°C. Конечный продукт очищался перекристаллизацией из этанола.

На стадии исследования процессов проведения реакции Кновенагеля и синтеза аминокротоната нами проводилось выделение продукта реакции, но после того, как нами были установлены оптимальные условия проведения синтеза, а выходы стали постоянными, после этого синтез «Нимодипина» проводился взаимодействием полученных продуктов без их очистки и предварительного выделения. Выделялся только конечный продукт.

Так как все три реакции могут быть проведены в одинаковых условиях (например, 350 Вт и 3 минуты), то напрашивалась идея возможности параллельного проведения указанных синтезов в одной микроволновой установке. При проведении эксперимента было установлено, что для получения тех же выходов желаемого продукта, что и при параллельном синтезе, время реакции необходимо увеличить до 5 минут при мощности 350 Вт.

Достоверность строения конечного продукта 3-изопропил-5-(2-метоксиэтил)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина-3,5-дикарбоксилата (Нимодипина) была однозначно подтверждена результатами интерпретации ЯМР-1H спектра. Так, метильные группы в положениях 2,6 дигидропиридинового цикла характеризуются синглетом интенсивностью 6H в области 2.3 м.д. Дигидропиридиновое кольцо также характеризует синглет интенсивностью 1H, записываемый в области 4,95 м.д., характеризующий наличие протона в положении 4. Синглет интенсивностью 1H, записываемый в области 9 м.д., имеет характерное положение и соответствует NH протону 1,4-дигидропиридинового кольца.

Наличие 3-нитрофенильного заместителя однозначно характеризуется двумя дублетами в областях 8,02-7,99 и 7,63-7,615 м.д. и триплета в области 7,56-7,53 м.д.

Изопропильный радикал был идентифицирован по наличию характерных резонансных пиков: двух дублетов в областях 1 м.д. (3Н) и 1,2 м.д. (3Н) и квинтета интенсивностью 1Н в области 4,85 м.д.

Этоксильный фрагмент метоксиэтильного радикала характеризуется наличием двух мультиплетов в областях 3,45 (2Н) и 4,05 (2Н). Метоксильные протоны в ЯМР-1Н спектре записываются в виде синглета в области 3,25 м.д.

ИК спектр синтезируемого соединения также содержит полосы поглощения, соответствующие функциональным группам, находящимся в составе продукта. Так, наличие NH группы характеризуется полосой поглощения 3299,92 см⁻¹. Метильные и метиленовые группы дают характерные полосы поглощения в области 2981 и 2930 см⁻¹. Сложноэфирная группа характеризуется наличием полос поглощения 1695 см⁻¹. Нитрогруппа характеризуется наличием полос поглощения в области 1523, 1495 см⁻¹.

Экспериментальная часть

Для проведения исследований применялась модифицированная бытовая микроволновая печь LG MS2022G. Конструкция печи позволяла подсоединять обратный холодильник и дистанционно измерять температуру посредством ИК-терметра.

Реакция Кновенагеля. Смесь из состоящую из 6,04 г м-нитробензальдегида и 6,4 г 2-метоксиэтилового эфира ацетоуксусной

кислоты и 1-2-х капель водного раствора аммиака, облучают при мощности 350 Вт в течении 3-х минут

Синтез аминокроtonата. 15 мл водного раствора аммиака (25%) с 5,76 г изопропилового эфира ацетоуксусной кислоты. Смесь облучается при мощности 350 Вт в течении 3-х минут.

Синтез «Нимодипина». Содержимое реакционных смесей (без выделения промежуточных продукта) объединялись (для предотвращения потерь растворялись в минимальном количестве этанола) и подвергались микроволновому облучению в течении 5 минут при мощности 350 Вт. Выход конечного продукта составил 80%. Т.пл= 127°C (из этанола).

Библиографический список

1. Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. *J.Sci. Ind. Res.* **2008**. 67. 95.
2. *Combinatorial Chemistry - From Theory to Application*. Bannwarth W., Hinzen B. Wiley-VCH, New-York, **2006**, 672 pp.
3. *Dihydropyridine calcium channel blockers for hypertension. The art of drug synthesis*. Christen D.P.: Wiley and Sons, New-York, **2007**. P.160-167.
4. Hantzsch A. *Chem. Ber.* **1881**. 14. 1637.
5. Pat. 4166855 USA; Wehinger E., Bossert F., Meyer H., Heise A., Kazda S., Stoepel K., Vater W. *1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid ester, and its use as a peripheral vasodilator*. опубл. 04.09.1979. – 23с.
6. Pat. WO 2008013416; Bae J.H., Lee J.H., Lee H. Kim J.J. *Kor. Process for preparing powder comprising nanoparticles of sparingly soluble drug*. опубл. 31.01.2008. -24с.
7. Pat. WO 2008132710; Coulter I. *Pharmaceutical nimodipine compositions*. опубл. 06.11.2008. – 7с.