

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2012

А. Н. Балаев, К. А. Охманович, В. Е. Фёдоров

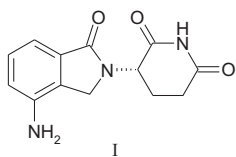
АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ЛЕНАЛИДОМИДА

ЗАО "Фарм-Синтез", Москва, Россия

Разработан альтернативный, 3-х стадийный метод синтеза леналидомида. Предложенный метод позволяет получать целевой продукт с выходом 59,8 % и чистотой 99,6 %.

Ключевые слова: леналидомид; получение.

3-(4-Амино-1,3-дигидро-1-оксо-2Н-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-дион (Леналидомид, ревлимид (I)), аналог известного талидомида — иммуномодулятор с антиангиогенными свойствами.



I ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, индуцирует пролиферацию Т-лимфоцитов, повышает синтез интерлейкина-2 и гамма интерферона, ингибирует пролиферацию различных линий гемопатических опухолей. Одновременно с этим I ингибирует ангиогенез, блокируя образование микрососудов и эндотелиальных каналов.

Известная схема получения (см. схему 1) I [1] включает 4 стадии. Метилловый эфир 2-метил-3-нитробензойной кислоты (II) бромруют N-бромсукцинимидом в кипящем тетрахлометане в течение 18 ч при облучении 100 W УФ-лампы. Полученный метилловый эфир 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты (III) очищают с использованием флеш-хроматографии. Взаимодействие III с гидрохлоридом *трет*-бутилового эфира L-глутамина в присутствии триэтиламина в кипящем тетрагидрофуране и последующий гидролиз в насыщенном хлороводородом дихлометане даёт N-(1,3-дигидро-4-нитро-1-оксо-2Н-изоиндол-2-ил)-L-глутамин (IV). Циклизацию IV в 3-(1,3-дигидро-4-нитро-1-оксо-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (V) осуществляют через хлорангидрид IV (без его выделения), который при обработке триэтиламино-

м при обработке триэтиламино при $-30 \div -40$ °С в безводном хлористом метиле даёт V. Гидрирование V в метиловом спирте при 50 psi (т.е. примерно при 3,5 атм.) на 10 % Pd/C приводит к образованию I с выходом 51 %.

Предложенная схема синтеза I (см. схему 2) существенно упрощает синтез I и позволяет получать его с более высоким выходом. III получают с выходом 88 % бромированием II N-бромсукцинимидом в кипящем тетрахлометане в течение 8 ч с использованием α, α' -азо-изобутиронитрила в качестве инициатора радикального бромирования. Полученный III используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Конденсация III с 3-аминопиперидин-2,6-дионом VI при комнатной температуре в диметилформамиде в присутствии триэтиламина даёт V. VI был получен известным ранее способом [2, 3] из L-глутамина. В подобранных условиях реакции выход V составил 86 %. I получают гидрированием V с использованием гидроксида палладия. Применение гидроксида палладия вместо палладия на угле позволяет проводить реакцию при атмосферном давлении и увеличить выход на стадии гидрирования до 79 %.

Таким образом, общий выход I по всей схеме составил 59,8 %, а чистота — 99,6 % (по ВЭЖХ).

Экспериментальная часть

Аналитическую ВЭЖХ проводили на хроматографе фирмы Shimadzu. Использовали колонки Grom-Sil 12J

Схема 1

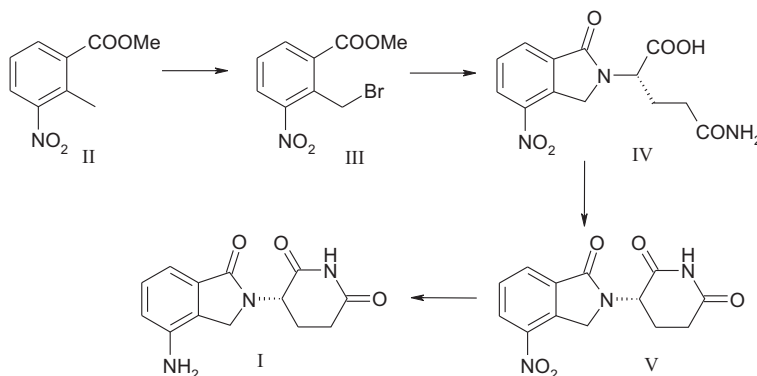
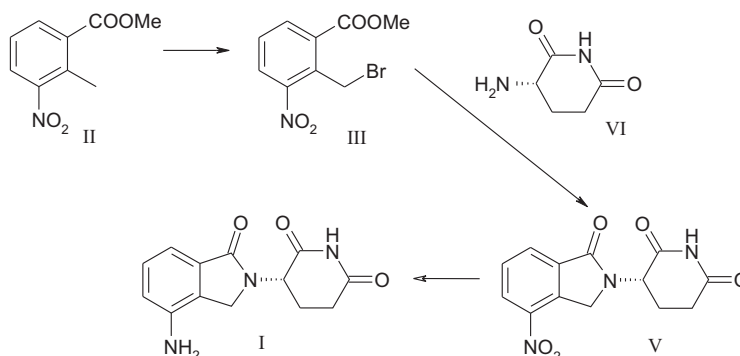


Схема 2



ODS-4HE, 5 мкм, 250 × 4,6 мм, градиент 20 % В (0 мин) 60 % В (10 мин) 70 % В (15 мин) 70 % В (20 мин), А — фосфатный буфер, рН 3 (20,4 г KH_2PO_4 растворяли в 3 л дистиллированной воды и доводили до рН 3 добавлением концентрированной фосфорной кислоты), В — ацетонитрил. Температуру плавления определяли на приборе марки “ПТП(М)” производства завода КлинЛаборПрибор. Спектры ЯМР получены на приборе Bruker AM-360 (рабочая частота 360,13 МГц). В качестве растворителя применяли CDCl_3 , DMCO-d_6 . Метилловый эфир 2-метил-3-нитробензойной кислоты (чистота 97 %) и N-бромсукцинимид (чистота 99 %) фирмы Aldrich применяли без очистки.

Метилловый эфир 2-бромметил-3-нитробензойной кислоты (III). К суспензии 21 г (0,109 моль) метилового эфира 2-метил-3-нитробензойной кислоты в 300 мл тетрахлорметана при перемешивании присыпают 23 г (0,129 моль) N-бромсукцинимид и 1,8 г (0,011 моль) α, α' -азоизобутиронитрила. Реакционную массу кипятят 8 ч. Охлаждают до комнатной температуры, приливают 120 мл дихлорметана, фильтруют и промывают на фильтре 30 мл дихлорметана. Органическую фазу упаривают досуха, к остатку добавляют 40 мл метанола и оставляют при 0 °С на 3 ч. Выпавший осадок фильтруют, промывают на фильтре 30 мл холодным (0 °С) метиловым спиртом и сушат на воздухе до постоянной массы. Выход 26,3 г (88,1 %), т. пл. 69 – 70 °С. ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 3,98 (с, 3H, COOCH_3); 5,13 (с, 2H, CH_2Br); 7,52 (т, 1H, J 7,99 Гц, аром. H); 7,93 (д, 1H, J 7,99 Гц, аром. H); 8,08 (д, 1H, J 7,75 Гц, аром. H).

(S)-3-(1,3-дигидро-4-нитро-1-оксо-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (V). К раствору 8,58 г (0,067 моль) диона (VI) в 70 мл диметилформамида при перемешивании присыпают 18,35 г (0,067 моль) III, а затем прикапывают 8,13 г (0,080 моль) триэтиламина. Нагревают реакционную массу до 50 °С и перемешивают при этой температуре 15 ч, охлаждают до комнатной температуры и выливают в 600 мл воды.

Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают на фильтре 2 раза по 100 мл воды, 2 раза по 100 мл метанола и сушат на воздухе до постоянной массы. Получают 16,6 г (85,7 %) белого мелкокристаллического порошка, т. пл. 290 – 292 °С (разл.). ПМР-спектр (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2,04 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$); 2,59 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CONH} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$); 2,90 (м, 1H, CH_2CONH); 4,85 (кв, 2H, J 21,27 Гц, аром. H); 5,17 (м, 1H, NCH_2); 7,84 (т, 1H, J 7,71 Гц, аром. H); 8,18 (д, 1H, J 7,09 Гц, аром. H); 8,46 (д, 1H, J 7,71 Гц, аром. H); 11,01 (уш. с, 1H, NH).

Леналидомид (I). К суспензии 10 г (0,039 моль) V в 1000 мл диоксана добавляют 0,5 г 20 % водной пасты гидроксида палладия и при перемешивании и температуре 50 – 60 °С гидрируют до исчезновения по ТСХ исходного V. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и фильтруют для отделения металлического палладия. Диоксан упаривают в вакууме роторного испарителя. Маслообразный остаток заливают 120 мл абсолютного этанола, перемешивают 30 мин при 50 – 60 °С, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют I и промывают на фильтре 30 мл этанола и затем 50 мл эфира. Сушат на воздухе до постоянной массы. Получают 7 г (78,2 %) мелкокристаллического порошка, т. пл. 269 – 270 °С. Содержание основного вещества 99,6 % (ВЭЖХ). ПМР-спектр (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2,04 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$); 2,31 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$); 2,62 (м, 1H, CH_2CONH); 2,92 (м, 1H, CH_2CONH); 4,19 (кв, 2H, J 16,65 Гц, NCH_2); 5,12 (м, 1H, NCH); 5,39 (уш. с, 2H, NH_2); 6,83 (д, 1H, J 7,71 Гц, аром. H); 7,09 (д, 1H, J 7,09 Гц, аром. H); 7,20 (т, 1H, J 7,40 Гц, аром. H); 10,98 (уш. с, 1H, NH).

ЛИТЕРАТУРА

1. Заявка WO 9803502 A1; *Chem. Abstr.*, **128**, 140615 (1998).
2. A. Crivello, C. Nervi, R. Gobetto, et al., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **14**(6), 883 – 890 (2009).
3. Заявка WO 2008058449 A1; *Chem. Abstr.*, **148**, 561889 (2008).

Поступила 19.09.11

AN ALTERNATIVE SYNTHESIS OF LENALIDOMIDE

A. N. Balaev, K. A. Okhmanovich, and V. E. Fedorov
Pharm-Sintez Company, Moscow, Russia

A three-step alternative synthesis of lenalidomide has been developed. This route compares favorably to the previously developed synthetic process and ensures obtaining of a highly pure product (99.6%) with improved overall yield (59.8%).

Key words: Lenalidomide, synthesis