

УДК: 615.273.53+547.814.1.057

СИНТЕЗ АНТИКОАГУЛЯНТОВ КУМАРИНОВОГО РЯДА

Соколов С.Н., Григорян Г.О., Головчик И.А., Сурвило В.Л.,
Трухачева Т.В.

РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

Для профилактики и лечения ИБС, тромбозов, тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда в медицинской практике применяются препараты с антикоагуляционной активностью, оказывающие влияние на свертываемость крови. По механизму действия их подразделяют на две группы. К первой группе относят препараты с прямым антикоагуляционным действием, такие как, гепарин и его низкомолекулярные производные – эноксапарин, дальтапарин, надропарин и другие.

Вторую группу составляют антикоагулянты непрямого действия, которые ингибируют в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (X, IX, VII, II), снижая их концентрацию в плазме крови и тем самым замедляют процесс свертывания крови. По своему химическому строению антикоагулянты этой группы относятся к производным 4-гидроксикумарина **1** [1], среди которых наиболее эффективным и распространенным является варфарин **2** [2].

Ключевым соединением – предшественником в синтезе варфарина является 4-гидроксикумарин **1**, который может быть получен из фенола **4** [3], производных салициловой кислоты **6** [4] или *o*-гидроксиацетофенона **5** [5,6] (рис. 1).

Для получения 4-гидроксикумарина **1** нами в качестве исходного соединения был использован фенол **4**, взаимодействие которого с малоновой кислотой **7** в присутствии хлорокиси фосфора и хлорида цинка при 60-65⁰С приводило к соединению **2**, выделенному с выходом 10-15%. Последующая реакция присоединения бензальацетона **8** к 4-гидроксикумарину **1**, протекающая при кипячении смеси исходных соединений в воде, приводила к образованию варфарина **2** с выходом достигающим 70%. При этом, максимальный выход продукта был получен при использовании солей четвертичных аммониевых оснований в качестве катализаторов реакции присоединения (рис. 1) [7].

В качестве фармацевтической субстанции варфарин используется в виде легко растворимых в воде производных: аморфной натриевой соли **3** или кристаллического клатрата натриевой соли с пропанолом-2. Для получения натриевой соли варфарина **3** нами были исследованы несколько вариантов ее получения. Синтез целевого соединения **3** проводили как в водной среде, так и в различных органических растворителях в присутствии щелочи или других оснований.

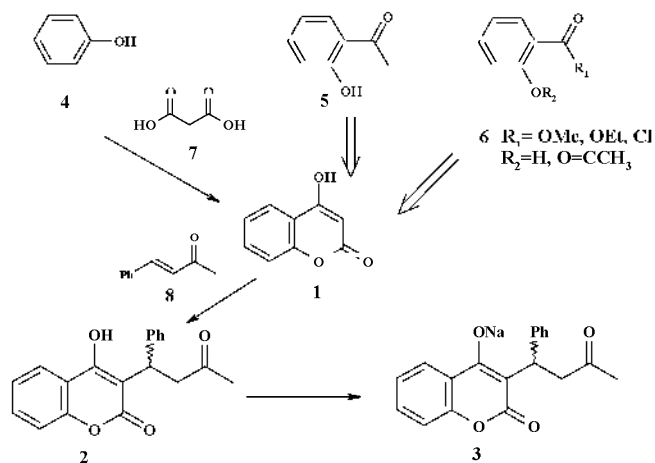


Рисунок 1 – Схема синтеза варфарина и его натриевой соли

Строение и чистота полученных образцов натриевой соли варфарина были подтверждены данными ^1H ЯМР-спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (рис. 2 и 3).

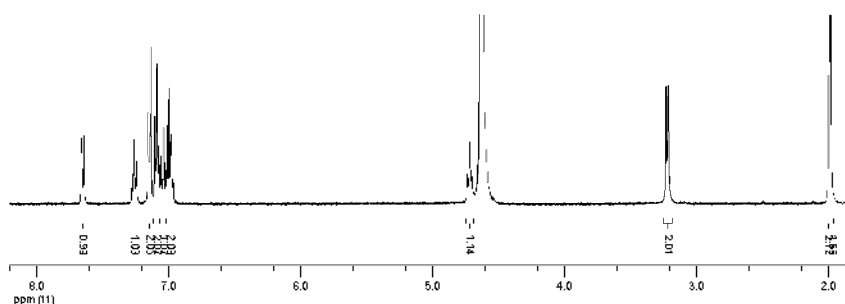


Рисунок 2 – Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) натриевой соли варфарина

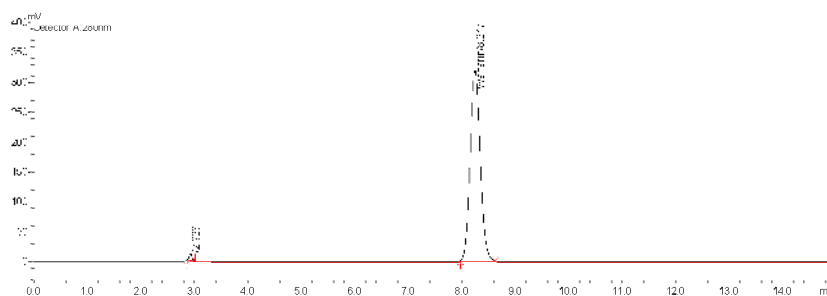


Рисунок 3 – Хроматограмма варфарина, колонка Thermo BDS Hypersil C8 250x4.6мм (5 мкм), детектирование при длине волны 280 нм, подвижная фаза: метанол-вода-уксусная кислота (680:320:10)

Содержание основного вещества в исследуемом образце составляет более 98%.

Литература:

1. Link, K.P. Circulation, 1959. – Vol.19. – P.97-107.
2. F. Kamali, H. Wynne. Ann. Rev. of Med. 2010. – Vol.61. – P.63-75.
3. V.R. Shah, J.L. Bosc, R.C. Shah. J. Org. Chem. 1960. – Vol.25. – P.677-678.
4. J.-Ch. Jung, J.-Ch. Kim, O.-S.Park. Synth. Comm. 1999. – Vol.29. – № 20. – P.3587-3596.
5. J.-Ch. Jung, J.-Ch. Kim, O.-S.Park. Synth. Comm. 2001. – Vol.31. – № 8. – P.1195-1200.
6. A.V. Kalinin, A.J.M. da Silva, C.C. Lopes, R.S.C. Lopes, V. Snieckus. Tetrahedron Lett. 1998. – Vol.39. – № 28. – P.4995-4998.
7. I.M. Uwaydah, M. Aslam, C.H. Brown, S.R. Fitzhenry, J.A. McDonough. Пат. EP № 1089992A1. 1997.

SYNTHESIS OF COUMARIN-BASED ANTICOAGULANTS

Sokolov S.N., Grygoryan H.O., Golovchik I.A., Survilo V.L.,
Trukhachova T.V.

Possibilities of obtaining of coumarin-based anticoagulants have been studied. It has been shown that the Michael addition of benzalacetone to 4-hydroxycoumarin in water in presence of quaternary ammonium salts as a catalyst are held smoothly. Sodium salt of warfarin was prepared under reaction with different bases in water as well as in organic solvent. Warfarin sodium salt was characterized by ¹H NMR and HPLC data.