

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

УДК 615.2, 615.31

О СПОСОБАХ СИНТЕЗА 2,3-ДИГИДРО-5-НИТРО-1,4-ФТАЛАЗИНДИОНА, КАК ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ 2,3-ДИГИДРО-5-НИТРО-1,4-ФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ (ЛЮМИНОЛА НАТРИЯ), ОСНОВЫ ДЛЯ ПРЕПАРАТА ТАМЕРОН

METHODS FOR THE SYNTHESIS OF 2,3-DIHYDRO-5-NITRO-1,4-PHTHALAZINEDIONE, AS AN INTERMEDIATE PRODUCT FOR THE PRODUCTION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS, 2,3-DIHYDRO-5-NITRO-1,4-PHTHALAZINEDIONE SODIUM (LUMINOL SODIUM SALT), THE BASIS FOR DRUG TAMERON

Артём Михайлович Ермаков
кандидат биологических наук
ведущий специалист-исследователь
отдел химико-биологических исследований
МОУ «ИИФ»
ведущий научный сотрудник
Институт теоретической и
экспериментальной биофизики РАН
Адрес: 142290, Московская обл.,
г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
Тел. +7 (4967) 73-94-28
E-mail: ao_ermakovy@rambler.ru

Ольга Павловна Горло
начальник
Фармацевтический производственный центр
МОУ «ИИФ»
врач-терапевт
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,
Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7(4967) 35-31-93
E-mail: orgorlo@iifmail.ru

Юлия Валерьевна Краснова
кандидат технических наук
главный технолог фармацевтического
производства
МОУ «ИИФ»
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,
Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7(4967) 35-31-93
E-mail: iuvkrasnova@iifmail.ru

Владимир Станиславович Вольский
кандидат химических наук
ведущий научный сотрудник
отдел медико-биологический исследований
МОУ «ИИФ»
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,
Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7(4967) 35-31-93
E-mail: vsvolskii@iifmail.ru

Михаил Абрамович Презент
кандидат химических наук
научный сотрудник
ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского
Адрес: 119991, Москва,
Ленинский проспект, д. 47
Тел.: +7 (903)793-89-62
E-mail: pre1962@mail.ru

Алексей Николаевич Царьков
заслуженный деятель науки РФ
доктор технических наук, профессор
Президент Института –
Председатель Правления Института
МОУ «ИИФ»
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,
Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7(4967) 35-31-93
E-mail: info@iifmail.ru

Денис Сергеевич Руднев
генеральный директор
АО «Столетика»
Адрес: 142211, Московская обл., г. Серпухов,
Московское ш., д. 42, кв. 106
Тел.: +7(985) 090-07-52
E-mail: Denissrudnef@gmail.com

Аннотация

В статье рассматривается проблема химического синтеза одного из ключевых интермедиатов 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона (люминола), который в дальнейшем является реагентом для синтеза 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона натрия (люминола натрия). Последнее вещество является основой для получения активной фармацевтической субстанции и препарата **TAMERON**. В рамках выполнения субсидии Минпромторга России (Соглашение от 29.06.2021 г. №020-11-2021-1094) на разработку новых лекарственных форм и развития базы для производства по полному циклу – от реактива и фармацевтической субстанции до готовой лекарственной формы в МОУ «ИИФ» был разработан новый экологичный, безопасный и эффективный способ синтеза высокочистого 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона, который был оформлен в виде ноу-хау.

Ключевые слова: **TAMERON** (2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндион натрия, люминол натрия), 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндион (люминол), химический синтез, ноу-хау.

Summary

The article discusses the problem of chemical synthesis of one of the key intermediates of 2,3-dihydro-5-nitro-1,4-phthalazinedione (luminol), which is subsequently a reagent for the synthesis of 2,3-dihydro-5-nitro-1,4-phthalazinedione sodium salt (luminol sodium salt). The last substance is the basis for the production of active pharmaceutical ingredients and the drug **TAMERON**. As part of the implementation of the subsidy of the Ministry of Industry and Trade of Russia (Agreement of 06/29/2021 No. 020-11-2021-1094) for the development of new dosage forms and the development of a base for full-cycle production - from a reagent and a pharmaceutical substance to a finished dosage form, IPI «IEP» was developed a new environmentally friendly, safe and efficient method for the synthesis of high-purity 2,3-dihydro-5-nitro-1,4-phthalazinedione, which has been formalized as a know-how.

Keywords: **TAMERON** (2,3-dihydro-5-nitro-1,4-phthalazinedione sodium, sodium luminol), 2,3-dihydro-5-nitro-1,4-phthalazinedione (luminol), chemical synthesis, know-how.

В настоящее время известные методики синтеза 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона используют сложные и трудоемкие процессы и чистый гидразин для ввода 2 атомов азота в гетероциклическое соединение. Гидразин токсичен, а его присутствие в реактиве и АФС для получения лекарственного препарата недопустимо.

Исторически синтез 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона проводится с момента открытия из 3-нитрофталево́й кислоты и гидразина [1]. Описан синтез искомого соединения из 3-нитрофталево́й кислоты и гидразина в растворе декалина или тетралина при 160-180°C. Далее смесь выпаривали при высокой температуре и получали 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндион [2]. В британском патенте GB 110091A описан синтез производных фталазина [3]. Среди предложенных способов используется смесь дикарбоновой кислоты и гидразина, причем смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. Раствор охлаждают и добавляют воду и HCl до pH 7. Образовавшееся твердое вещество перекристаллизовывают в горячей воде. Американский патент US 4226992 описывает образование фталазида из дикарбоновой кислоты и гидразина в метаноле при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения смесь упаривают досуха в роторном испарителе и кристаллический остаток сушат в течение ночи при 80°C под вакуумом [4].

В американском патенте US 4226993 описана реакция, где фталид смешивали с гидразином в этаноле в течение 2 часов при кипячении с обратным холодильником с последующим ох-

лаждением и выдержкой в течение ночи. После выпаривания в роторном испарителе при пониженном давлении твердое вещество сушили при 110°C в течение 8 часов под давлением 0,1 мм рт. Твердый остаток перемешивали в течение 90 минут в 10% HCl, фильтровали и нейтрализовали KOH, а выпавший осадок фильтровали, сушили и перекристаллизовывали из водного диметилформамида [5].

Также предлагался синтез 3-аминофталгидразида из 3-нитрофталево́го ангидрида и гидразина с помощью катализатора на основе Ni-Ренея при температурах порядка 285-290°C с выходом порядка 85-90% [6]. Описана реакция получения 3-нитрофталгидразида в присутствии пентахлорида ниобия в диоксане [7]. Описан синтез 3-аминофталгидразида для последующего получения фармакологически-чистого люминола натрия из 3-нитрофталево́го ангидрида и гидразина в присутствии уксусной кислоты при нагревании до 75°C в течение 16 часов [8].

Учитывая вышеуказанные описания процессов синтеза 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона можно сделать вывод о том, что большинство известных методов мало подходят для производства реактива и субстанции – люминола натрия и их использования в фармакологических целях. Поэтому в рамках выполнения субсидии Минпромторга России (Соглашение от 29.06.2021г. №020-11-2021-1094) на разработку новых лекарственных форм и развития базы для производства по полному циклу – от реактива и фармацевтической субстанции до готовой лекарственной формы в МОУ "ИИФ" был

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

разработан новый способ синтеза 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона, который был оформлен в виде ноу-хау.

Разработанный новый способ получения этого соединения отличается принципиальной новизной и экологичностью. Получаемый 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндион будет использован для получения высокочистого, пригодного для фармакологического использования люминола натрия.

Литература

1. Schmitz A.J. Diss. Heidelberg, 1902.
2. Синтезы органических препаратов, 1953. Т. 4. С.372.
3. GB 1100911A Phthalazine derivatives 1963-08-20 Application filed by BENDER LAB Ltd
4. US4226992A Amino-functionalized naphthalene-1,2-dicarboxylic acid hydrazides 1978-07-24 Priority to US05/927,286. Current Assignee Bayer Corp.
5. US 4226993A. Amino-functionalized phthalhydrazides 1978-07-24 Miles Laboratories, Inc.
6. US 6489326B1. Medicinal preparation and process for manufacturing thereof 2000-03-28 Priority to RU2000107351 Abidov M.
7. US 7517983B2. Hydrazines and derivatives production process from hydrazines and dicarboxylic acid 2003-11-25 Priority to BRPI0307864A Universidade Federal do Rio de Janeiro UFRJ.
8. US 20100222584A1. Pharmaceutical grade phthalazinediones, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them 2009-02-06 Priority to US15058109P Bach Pharma Inc.

