https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-13-17 УДК 615.014

Оригинальная статья/Research article



Новые подходы к совершенствованию микрореакторного синтеза бендамустина

А. Л. Молдавский^{1*}, А. М. Юраков¹, Б. Ю. Лалаев¹, И. А. Фридман¹

1 – ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Молдавский Александр Л. E-mail: amoldavski@pharmstd.ru

Статья получена: 09.01.2019. Статья принята к печати: 10.02.2020

Резюме

Введение. Реакция хлорирования в синтезе фармацевтической субстанции бендамустина гидрохлорида является сложным технологическим процессом. Наличие побочных реакций и образующиеся при этом примеси затрудняют процессы масштабирования [1–4].

Цель. Совершенствование процесса хлорирования в микрореактором синтезе бендамустина для повышения производительности технологии.

Материалы и методы. Проведена серия экспериментов по совершенствованию технологии хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе с различными концентрациями реагентов.

Результаты и обсуждение. Повышение концентрации исходных реагентов в реакционной массе позволило увеличить производительность технологии получения этилового эфира бендамустина (этиловый эфир 4-{5-[бис(2-гидроксоэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил}бутановой кислоты). Оптимизированы условия реакции хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида, проанализированы возможные пути дальнейшего увеличения производительности. Изучено влияние изменения концентрации реагентов в исходных растворах и скоростей потоков растворов реагентов на конечный продукт реакции.

Заключение. Определены оптимальные концентрации реагентов в исходных растворах, позволяющие достичь производительности проточного микрореактора объемом 137 мл, которая эквивалентна производительности емкостного реактора объемом 100 л.

Ключевые слова: бендамустин, бендамустина гидрохлорид, хлорирование, проточный микрореактор.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. А. Л. Молдавский, А. М. Юраков разработали и оптимизировали технологию хлорирования в проточном микрореакторе. Б. Ю. Лалаев и И. А. Фридман проводили интерпретацию результатов. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов.

Для цитирования: Молдавский А. Л., Юраков А. М., Лалаев Б. Ю., Фридман И. А. Новые подходы к совершенствованию микрореакторного синтеза бендамустина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9(1): 13–17.

New approaches to Improving Bendamustine Microractor Synthesis

Alexander L. Moldavsky¹*, Andrei M. Yurakov¹, Boris Yu. Lalaev¹, Ilya A. Fridman¹

1 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

*Corresponding author: Alexander L. Moldavsky. E-mail: amoldavski@pharmstd.ru Received: 09.01.2019. Accepted: 10.02.2020

Abstract

Introduction. The chlorination reaction in the synthesis of the substance of bendamustine hydrochloride is a complex process. The presence of active adverse reactions makes scaling difficult.

 $\textbf{Aim.} \ \text{Improving the performance of the technology for producing bendamustine ethyl ester in a flow microreactor.}$

Materials and methods. A series of experiments was carried out to carry out the chlorination stage in the synthesis of bendamustine hydrochloride in a flow microreactor with various concentrations in the initial reagent solutions.

Results and discussion. Experimental work was carried out to increase the productivity of the technology for the preparation of bendamustine ethyl ester (4-{[5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methylbenzimidazol-2-yl}butanoic acid ethyl ester) by increasing the concentration of the starting reagents in the reaction mass. The conditions for conducting the chlorination reaction in the synthesis of bendamustine hydrochloride have been optimized, and possible ways to further increase productivity have been analyzed. The effect of changes in the concentration of reagents in the initial solutions and flow rates of reagent solutions on the final reaction product was studied.

Conclusion. The optimal concentrations of reagents in the initial solutions were selected, allowing to increase the productivity of the flow microreactor with a volume of 137 mL to an equivalent level of a 100 liter capacitive reactor.

Keywords: bendamustine, bendamustine hydrochloride, chlorination, flow microreactor.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Alexander L. Moldavsky, Andrei M. Yurakov developed and optimized the methodology for carrying out the chlorination stage in a flow microreactor. Boris Yu. Lalaev, Ilya A. Fridman interpreted the results. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Moldavsky A. L., Yurakov A. M., Lalaev B. Yu., Fridman I. A. New approaches to improving bendamustine microractor synthesis. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 13–17.

[©] Молдавский А. Л., Юраков А. М., Лалаев Б. Ю., Фридман И. А., 2020

[©] Moldavsky A. L., Yurakov A. M., Lalaev B. Yu., Fridman I. A., 2020

ВВЕДЕНИЕ

Реакция хлорирования в синтезе фармацевтической субстанции бендамустина гидрохлорида является сложным технологическим процессом. Наличие побочных реакций и образующиеся при этом примеси, затрудняют процесс масштабирования.

В настоящий момент известны технологии с использованием ограниченных количеств исходных соединений, не позволяющие получать количества продукта реакции, сопоставимые с промышленными сериями [1–4].

Ранее нами была разработана технология хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе [5]. В качестве хлорирующего реагента использовался тионилхлорид (рисунок 1).

В результате побочных процессов образуются примеси (A, B, C, D) (рисунок 2).

Ранее изучены возможности использования скоростей потока более 40 мл/мин. При подаче регентов до 40 мл/мин не наблюдается существенных изменений. Увеличение скорости до 60 мл/мин приводит к неполной конверсии промежуточного монохлорпроизводного [5].

Ранее, в технологии хлорирования диола(I) нами были использованы разбавленные растворы реагентов [5]. Массовое соотношение исходного диола(I) (этиловый эфир 4-{[5-бис(2-гидроксоэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил]}бутановой кислоты) и растворителя в реакционной массе составляло 1:19,2 [5]. При таком соотношении растворы реагентов сохраняют гидравлические характеристики близкие к чистому растворителю.

Согласно описанной технологии, реакционную массу упаривали в вакууме, упаренный остаток растворяли в дихлорметане (DCM) и нейтрализовывали триэтиламином. Полученную смесь фильтровали, маточный раствор упаривали в вакууме досуха. Полученный сухой остаток сырца этилового эфира бендамустина перекристаллизовывали в системе гексан: этилацетат 3:2 [5].

Целью работы являлось совершенствование процесса хлорирования в микрореактором синтезе бендамустина для повышения производительности технологии этилового эфира бендамустина(II), разработанной авторами ранее [5].

Рисунок 2. Примеси, образующиеся в реакции хлорирования диола(I)

Figure 2. Impurities formed in the chlorination reaction of diol(I)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основные реактивы:

Этиловый эфир 4-{[5-*бис*(2-гидроксоэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил}бутановой кислоты, содержание основного вещества не менее 98,0 %.

Тионилхлорид ($SOCl_2$), содержание основного вещества не менее 99,5 %.

Триэтиламин (ТЕА), содержание основного вещества не менее 99,5 %.

Дихлорметан (DCM), extra dry (для анализа).

Этилацетат, х.ч.

Гексан, х.ч.

Ацетонитрил (для анализа).

Метанол (для анализа).

Трифторуксусная кислота (ТФУ) (для анализа).

Анализ ВЭЖХ проводился на хроматографе Agilent 1260 на колонке Zorbax SB-C18 5 мкм с обращённой фазой. Матричный детектор Waters 2695 Alliance. Температура образца 5 °C. Температура колонки 30 °C. Количественное определение основного компонента и примесей проводили по методу внутренней нормализации. Подвижная фаза А: 0,1 % ТФУ; Н₂О. Подвижная фаза В: 0,1 % ТФУ; 50 % ацетонитрил: 50 % Н₂О. УФ: 230 нм. Концентрация образца 0,25 мг/мл в метаноле. Объём впрыскивания – 10 мкл.

Рисунок 1. Схема хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида

Figure 1. Scheme of the chlorination in bendamustine hydrochloride synthesis

Градиент – 20 % в течение 1 мин; 20–90 % в течение 23 мин; 90 % в течение 4 мин.

Экспериментальная работа по оптимизации условий проведения реакции хлорирования проводилась в опытно-промышленной установке (рисунок 3), основной частью, которой являлся проточный микрореактор CORNING G1.

Эксперимент П.1

Раствор № 1

В плоскодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой, загружали 100 г диола(I) (этилового эфира 4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино-1-метитбензимидазол-2-ил}бутановой кислоты) (0,293 моль), добавляли 700 мл DCM, перемешивали до полного растворения, переносили в мерный цилиндр и доводили DCM до объёма 960 мл. Полученный раствор вновь переносили в колбу и тщательно перемешивали.

Раствор № 2

В мерный цилиндр загружали 73,14 г (0,641 моль; 1,05 eq) тионилхлорида и доводили до 960 мл DCM. Полученный раствор перемешивали на магнитной мешалке.

После проверки чистоты и целостности реактора включали электропитание его основных узлов: термостатов, датчиков температуры, давления, дозирующих насосов.

На панели управления каждого дозирующего насоса устанавливали необходимый объёмный расход в мл/мин (см. таблицу 2). На панели термостата № 1 устанавливали значение температуры 103,2 °C.

На панели термостата № 2 устанавливали значение 10 °C.

После установки параметров на насосах и термостатах входные трубки насосов погружали в чистый DCM. Выходную трубку реактора помещали в сборник органических сливов. Далее насосы и термостаты переводили из режима ожидания в рабочий режим. Параллельно с нагреванием реакционной зоны увеличивали давление в системе с помощью регулирующего вентиля до 7 бар.

После выхода установки на стабильный режим работы дозирующие насосы одновременно переводили на растворы реагентов.

С момента перевода насосов на перекачку реагентов давали отсчёт времени по секундомеру. Через время, равное значению Rt*3 (время выхода реактора на стационарный режим течения) (таблица 1), выходной поток из реактора направляли в сборник реакционной массы.

Реакционную массу упаривали в вакууме, затем растворяли в 320 мл DCM, полученный раствор нейтрализовали раствором 68,11 г (0,674 моль) 1,04 еq триэтиламина в 260 мл гексана. Выпавший осадок фильтровали и промывали трижды 100 мл этилацетата. Маточный раствор досуха упаривали в вакууме. Полученный сырец этилового эфира бендамустина(II) перекристаллизовывали в системе гексан – этилацетат 2:1. Перекристаллизованный этиловый эфир бендамустина(II) отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянной массы.

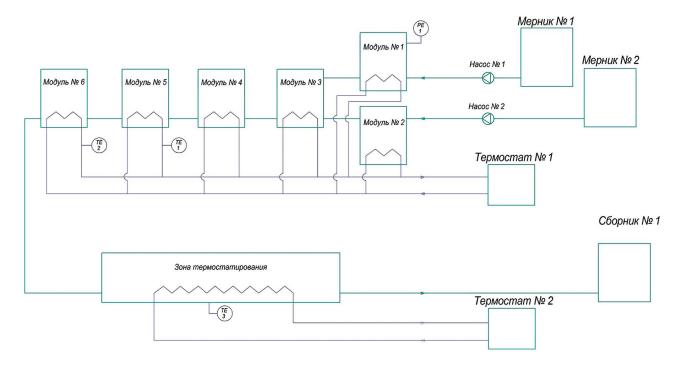


Рисунок 3. Схема опытно-промышленной установки проточного микрореактора CORNING G1

Figure 3. Scheme of the pilot industrial installation of the flowing microreactor CORNING G1

Таблица 1. Условия хлорирования диола(I) в микрореакторе CORNING G1

Table 1. The conditions of diole(I) chlorination in micrireactor CORNING G1

| οN | J, °C | FR _{oбщ.} (общая скорость потока реакционной массы), мл/мин | P, 6ap | Избыток SOCl ₂ , моль еq | RT*3 |
|------|-------|---|--------|--|-------------|
| П.1. | 100 | 40 | 7–8 | 1,05 | 10 мин 18 с |

Образцы осадка этилового эфира бендамустина(II) анализировали методом ВЭЖХ.

Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты экспериментов по повышению концентрации реагентов в реакционной массе

Table 2. The results of experiments to increase the concentration of reagents in the reaction mass

| № эксперимента | Соотношение массы диола I к общему объёму растворителя | Концентрация диола(I) в реакционной массе, г/л | Содержание полупродукта (IIa), % | Содержание продукта реакции (II), % | Сумма примесей (А-С), % | Общее содержание примесей, % | Выход, % |
|----------------|--|---|-------------------------------------|--|-------------------------|---------------------------------|----------|
| П.1. | 1:19,2 | 50 | 0,23 | 97,87 | 0,18 | 2,13 | 80-90 |
| П.2. | 1:12 | 80 | 0,00 | 97,26 | 0,55 | 2,73 | 79–88 |
| П.3. | 1:9 | 110 | 0.00 | 98,04 | 0,25 | 1,96 | 82–90 |

Чистота конечного продукта после выделения составляла 97,87 %.

Выход составлял 80-90 %

Эксперимент П.2

Раствор № 1

В плоскодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой, загружали 100 г диола(I) (этилового эфира 4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино-1-метилбензимида-зол-2-ил}бутановой кислоты) (0,293 моль), добавляли 450 мл DCM, перемешивали до полного растворения, переносили в мерный цилиндр и доводили DCM до объёма 600 мл. Полученный раствор вновь переносили в колбу и тщательно перемешивали.

Раствор № 2

В мерный цилиндр загружали 73,14 г (0,641 моль; 1,05 eq) тионилхлорида и доводили до 600 мл DCM. Полученный раствор перемешивали на магнитной мешалке.

Алгоритм проведения эксперимента П.3 идентичен ходу эксперимента П.1.

Выделение продукта проводили по методике аналогичной эксперименту П.1.

Результаты анализа см. в таблице 2.

Чистота конечного продукта после выделения составляла 97,26 %.

Выход составлял 79-88 %

Эксперимент П.3

Раствор № 1

В плоскодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой, загружали 100 г диола(I) (этилового эфира 4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино-1-метилбензимида-зол-2-ил}бутановой кислоты) (0,293 моль), добавляли 300 мл DCM, перемешивали до полного растворения, переносили в мерный цилиндр и доводили DCM до объёма 450 мл. Полученный раствор вновь переносили в колбу и тщательно перемешивали.

Раствор № 2

В мерный цилиндр загружали 73,14 г (0,641 моль; 1,05 eq) тионилхлорида, доводили до 450 мл DCM. Полученный раствор перемешивали на магнитной мешалке.

Алгоритм проведения эксперимента П.3 идентичен ходу эксперимента П.1.

Обработка реакционной массы и выделение этилового эфира бендамустина проходила аналогично эксперименту П.1.

Результаты анализа представлены в таблице 2.

Чистота конечного продукта после выделения составляет 98,04 %.

Выход составляет 82-90 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам экспериментальных опытов П.2 и П.3 был получен продукт реакции с высоким выходом, соответствующим уровню значений ранее проведенных экспериментов с более разбавленными растворами. При этом количество примесей в продукте реакции не возросло, что позволяет использовать полученный полупродукт ІІ синтеза бендамустина гидрохлорида на следующих стадиях производства активной фармацевтической субстанции бендамустина гидрохлорид.

В результате концентрирования растворов удалось повысить производительность метода более чем в 2 раза.

Для сравнения, наиболее продуктивная методика, известная из литературы, описана для загрузки 1,15 моль диола(I). Время реакции составляет 6 часов [6]. При условии 100 % конверсии и выхода, данная схема позволяет получить не более 486 г хлорированного полупродукта синтеза бендамустина.

За аналогичное время реакции (6 часов) через проточный реактор проходит 14,4 л реакционной массы, что с учётом выхода на стадии не менее 82 %

позволяет получить 4,48 кг этилового эфира бендамустина, что более чем в 9 раз превышает массу продукта, полученную с использованием емкостного оборудования.

Дальнейшее увеличение производительности процесса за счёт повышения концентраций реагентов возможно, но ограничено растворимостью исходного диола(I) в DCM при температурах не выше 25 °C, растворимостью продукта реакции и всех компонентов реакционной массы при температурах не выше 10 °C, а также увеличением вязкости раствора исходного диола(I) и реакционной массы.

Возможно кратное увеличение производительности за счёт последовательного добавления ячеек в реакционную зону реактора, с последующим увеличением скорости потока реакционной массы. Данное решение, однако, может приводить к закипанию реакционной массы, вследствие повышения давления в первых ячейках установки до критических значений и снижения давления в ячейке перед зоной термостатирования.

Наиболее оптимальным решением для кратного повышения производительности установки является схема с параллельно работающими ячейками. Данный подход, в отличие от первых двух, не будет иметь конструкционных ограничений.

Реакционную смесь после проточного реактора, также возможно передавать в роторный испаритель непосредственно после экспозиции в ячейке, что позволит сократить общее время синтеза еще на ~40 мин. Разработанная технология позволяет получать эфир(II), подходящий для получения готовой АФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определены оптимальные концентрации реагентов в исходных растворах, позволяющие достичь производительности проточного микрореактора объемом 137 мл, которая эквивалентна производительности емкостного реактора объемом 100 л.

Повышение концентрации реагентов в реакционной массе от 50 до 110 г/л не приводит к изменению качества продукта реакции.

Оптимальными условиями процесса являются: скорость потока реакционной массы 40 мл/мин, температура 100 °C, 5-процентный молярный избыток тионилхлорида, давление 7,0–8,0 бар и концентрация исходного диола(I) в реакционной массе 110 г/л.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

 Krebs Dietrich, Ozegowski Werner, Gutsche Walter, Heinecke Horst, Jungstand Walter, Knoell Hans, Wiankge Heinrich. Verfahren Zur Herstellung Von 1-stellung Substituierten [5-bis-(chloräthyl)amino-benzimidazolyl-(2)]-alkancarbonsäuren. Patent DD34727 A1, DD 10209163 A; 28.12.1964.

- Bhuwan Bhaskar Mishra, Nikunj Shambhubhai Kachhadia, Vinod Singh Tomar, Saswata Lahiri. An improved process for the preparation of bendamustine hydrochloride. Patent WO 2013/046223 A1, PCT/ IN2012/000534; 04.04.2013.
- Kai Groh, Holder Rauter, Dirk Born. Process for the production of bendamustine alkyl ester, bendamustine, and derivatives thereof. Patent US 8481751 B2, US 13/334,402; 09.07.2013.
- Bandi Parthasaradhi Reddy, Kura Rathnakar Reedy, Dasari Muralidhara Reddy, Bandi Vamsi Krishna. Process for bendamustine hydrochloride. Patent US20140121384 A1, US 14/IN2012/000367. 01.05.2014.
- Moldavsky A. L., Yurakov A. M., Supurgibekov M. B., Elagin P. I., Lalaev B Yu., Fridman I. A. Synthesis of bendamustine hydrochloride in flow microreactor. *Drug development & registration*. 2017; 4(21): 134–138 (in Russ.).
- B.B. Mishra, N.S. Kachhadia, V.S. Tomar, S. Lahiri. Process for the preparation of bendamustine hydrochloride. Patent US 2015105561A1. 26.09.2011.