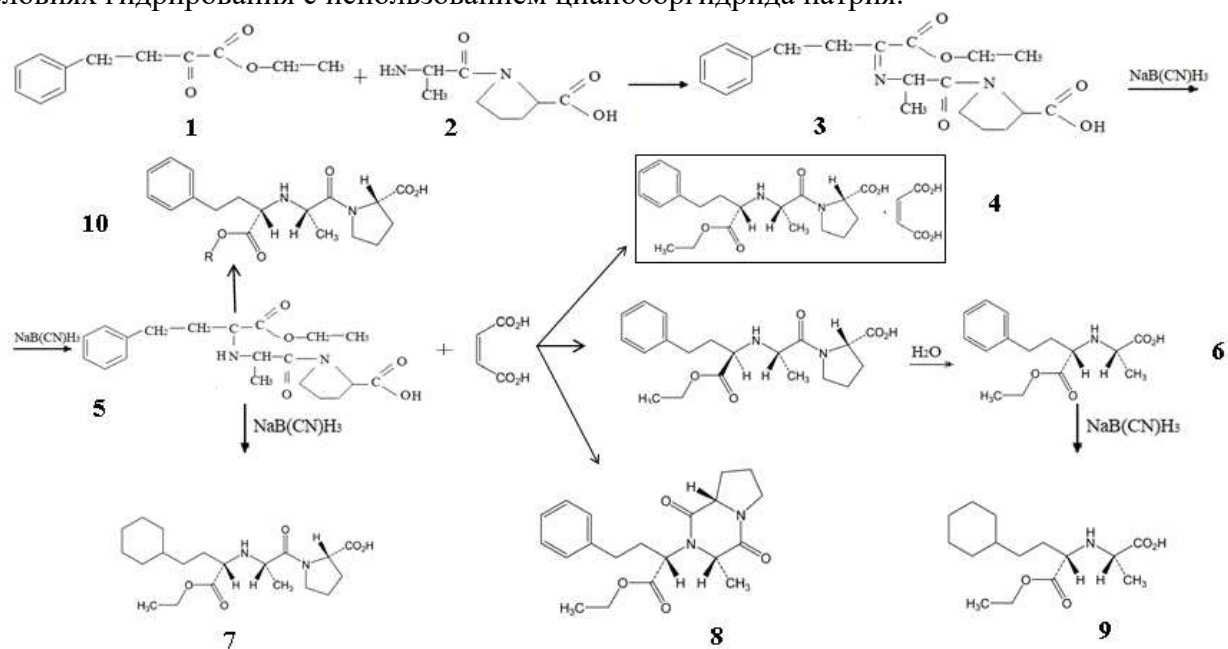


ИСТОЧНИК И КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ В СИНТЕЗЕ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА

Целью настоящей работы является выявление источников примесей и определение их состава в результате получения эналаприла малеата.

Одним из методов получения эналаприла малеата (4) является восстановительное алкилирование этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты (1) аланилпролина (2) в условиях гидрирования с использованием цианоборгидрида натрия.



В синтезе эналаприла малеата помимо основного компонента могут быть примеси:

- эналаприл (5), в случае его применения в избыточном количестве на предыдущей стадии;
- (2S)-2-[[[(1S)-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропионовая кислота (6) получается при гидролизе (5);
- этиловый эфир (2S)-2-[[[(3S,8aS)-3-метил-1,4-диоксо-октагидропирроло[1,2-a]пиазин-2-ил]-4-фенилбутановая кислота (8) возникает в результате внутримолекулярного ацилирования карбоксильной группой вторичного амина;
- (2S)-2-[[[(1S)-3-циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино]пропионовая кислота (9) является результатом восстановления (6) цианоборгидридом натрия;
- (2S)-1-[[[(2S)-2-[[[(1S)-3-циклогексил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино]пропаноил]-пирролидин-2-карбонная кислота (7) образуется при восстановлении (5) цианоборгидридом натрия;
- R= H: (2S)-1-[[[(2S)-2-[[[(1S)-1-карбокси-3-фенилпропил]амино]пропаноил]-пирролидин-2-карбонная кислота (10) – диастереомер эналаприла.

Наилучшим образом присутствие данных примесей устанавливаются методом жидкостной хроматографии. Условия хроматографирования и предельное содержание примесей представлено в частной фармакопейной статье на эналаприла малеат [1].

Зная состав и пути образования примесей, можно в дальнейшем сократить их содержание, варьируя условия проведения синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. – с. 728.