РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СИНТЕЗА АТОЗИБАНА И ДЕСМОПРЕССИНА ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Д.В. Авдеев, М.В. Овчинников, А.С. Молокоедов, М.В. Сидорова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Минздрава России, 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, 15А.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-205

E-mail: peptides.dv@gmail.com

В современном мире проблема преждевременных родов является частой при протекании беременности. Единственным лекарством для её предотвращения является препарат Атозибан («Трактоцил») – антагонист окситоциновых рецепторов.

Первичный ночной энурез распространён в основном среди детей до 5 лет (5–10%), несахарный диабет, гемофилия А и болезнь Виллебранда являются редкими заболеваниями, которые довольно сложно поддаются лечению. Для купирования этих болезней в основном применяется препарат Десмопрессин («Пресайнекс») – агонист второго типа вазопрессиновых рецепторов (V2).

Атозибан и Десмопрессин – дезаминоаналоги гипотизарных гормонов, состоящие из 9 аминокислотных остатков. Известны различные методы получения данных пептидов, но судя по литературным данным, предпочтение отдаётся синтезу в растворе. Нами был проведён синтез этих пептидов полностью на полимерном носителе, включая стадию циклизации. Так как Атозибан и Десмопрессин являются циклическими дисульфидами, именно стадия циклизации является основополагающей. Замыкание внутримолекулярного S-S мостика на полимере помогло нам обойти проблему высоких разбавлений, необходимых при окислении в растворе, и сократить образование побочных продуктов, а также упростить процедуру выделения целевых соединений. Так как данные пептиды не содержат в своей структуре остатков триптофана в качестве окислителя мы выбрали I_2 , поскольку он хорошо растворим в органических растворителях, обеспечивающих хорошую сольватацию пептидилполимера, и при его использовании наблюдается прямая конверсия цистеин-защищённого пептида в циклический дисульфид. Проводя циклизацию, мы изучили влияние различных избытков I_2 на чистоту целевого дисульфида и подобрали оптимальные условия. Разработанная нами методика позволяет получить технический Атозибан чистотой 91,97% и Десмопрессин чистотой 96,94%. Образование димерных продуктов в обоих случаях было менее 1%, что открывает возможности внедрения этой методики в промышленное производство.

Работа выполнена при финансовой поддержке ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания».