

TIIVISTELMÄ

Hertta Karjalainen: Lääkeainemolekyyleissä käytettävien indatsolirakenteiden synteesin optimointi virtausreaktorissa

Turun Yliopisto

Pro gradu -työ, 100 sivua, 26 liitesivua

Heinäkuu 2016

Avainsanat: Virtauskemian, indatsolisynteesi, 3-Metyyli-1*H*-indatsoli, prosessin optimointi

Lääketeollisuus on tällä hetkellä patenttien raukeamisesta ja samanaikaisesta tuottavuuden laskusta johtuvan murrostilan keskellä, mistä on aiheutunut paine kasvattaa tutkimustyön tuottavuutta. Tämän seurauksena synteesikemistien odotetaan tuottavan molekyylejä nopeammin käyttäen samalla toistettavaa ja skaalautuvaa synteesireittiä. Vanhat synteesimenetelmät eivät näytä tarjoavan tähän tarpeeksi mahdollisuuksia, mikä on luonut jalansijaa uusille mahdollistaville synteesiteknologioille, joista yksi esimerkki on jatkuvat virtausreaktorit. Virtausreaktoreissa kemiallinen reaktio tapahtuu reagenssien kulkiessa reaktorin läpi jatkuvassa virtauksessa. Virtauskemian etuja ovat mahdollisuus suorittaa reaktioita korkeassa lämpötilassa ja paineessa, reaktioparametrien tarkka kontrollointi, turvallisuus, prosessin automatisointi sekä helppo skaalattavuus.

Virtauskemian ominaisuuksiensa puolesta tarjoa etuja myös hankalaksi koetun indatsolisynteesin suorittamiseen. Indatsolirakenne on läsnä usean lääkeainekandidaatin farmakoforissa, joten tehokkaan indatsolisynteesin kehittämiseksi on tehty paljon tutkimustyötä. Nykyisten indatsolisynteesimenetelmien haittana ovat kovat prosessointiolosuhteet, pitkät reaktioajat sekä vaarallisten reagenssien käyttö. Indatsolisynteesin reaktiivisuutta ja selektiivisyyttä on mahdollista parantaa virtausprosessien erityislaatuisten massan- ja lämmönsiirto-ominaisuuksien ansiosta. Lisäksi virtauskemian on turvallinen vaihtoehto erittäin reaktiivisten reagenssien käsittelyyn.

Tässä työssä optimoitiin 3-metyyli-1*H*-indatsolien synteesi virtausreaktorissa käyttäen hyväksi erilaisten 2-substituoitujen asetofenonien kondensaatioreaktiota hydratsiinin kanssa. Työn alussa suoritettiin laaja liuotinseulonta, minkä perusteella liuottimena aikaisemmin kirjallisuudessa käytetty dimetyyliasetamidi korvattiin ympäristöystävällisemmällä asetonitriilillä. Reaktion optimoituksi olosuhteiksi valikoitui 175 °C:n lämpötila ja 75 minuutin viipymäaika, vaikka tulokset ennustivat reaktion konversion paranevan käytettäessä vielä korkeampaa lämpötilaa ja pidempää viipymäaika. Optimaaliset tulokset saavutettiin kun asetofenoniliuoksen konsentraatio oli 0,5 M ja hydratsiini monohydraattia käytettiin 9 ekvivalenttia. Hydratsiiniylimäärä hankaloitti reaktion suoritusta sekä erityisesti skaalausyrityksiä, sillä reaktion aikana virtauslaitteistoon alkoi muodostua kaasua, mikä johti paineen nousuun laitteistossa. Reaktion skaalaus grammamittakaavaan kuitenkin onnistui pienentämällä reagenssien konsentraatioita, alentamalla lämpötilaa ja käyttämällä halkaisijaltaan suurempaa putkireaktoria.

Työn tuloksena kehitettiin ja optimoitiin 3-metyyli-1*H*-indatsolisynteesi virtausreaktorissa ja optimoituja parametreja käyttäen valmistettiin 20 erilaista indatsolirakennetta, joita voidaan hyödyntää lääkeainesyntetiikassa. Lähtöaineen substituettiryhmien aiheuttamien elektronisten ominaisuuksien todettiin vaikuttavan huomattavasti reaktion lopputulokseen. Reaktioiden konversio vaihteli 17 - 100 % välillä, mutta eristetyt saannot jäivät pääosin heikoiksi.