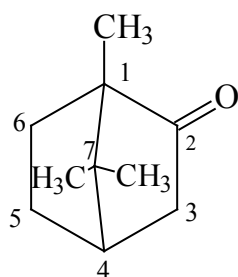


## АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К аналептическим средствам относятся лекарственные вещества, восстанавливающие функции ЦНС, находящиеся в состоянии резкого угнетения. Механизм их действия в принципе заключается в облегчении проведения возбуждения в межнейронных синапсах. Основное действие аналептических средств проявляется в первую очередь в возбуждении центров продолговатого мозга - сосудистого и дыхательного. К этой группе относятся соединения различного строения, из которых мы рассмотрим лишь несколько представителей - камфору, кордиамин, этимизол.

В медицине применяют как природную правовращающую камфору, получаемую из камфорного дерева или камфорного базилика, так и рацемическую камфору или синтетическую левовращающую камфору, получаемую химическим синтезом из  $\alpha$ -пинена, содержащегося в пихтовом масле. Строение камфоры следующее:

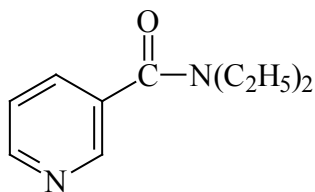


Борнан-2-он или 1,7,7-триметил-бицикло-  
-[2.2.1]-гептан-2-он

Камфора стимулирует сосудодвигательный центр и тонизирует дыхательный центр, усиливает обменные процессы в сердечной мышце, ингибирует агрегацию тромбоцитов, способствует отделению мокроты из дыхательных путей, оказывает раздражающее действие и антисептическое действие.

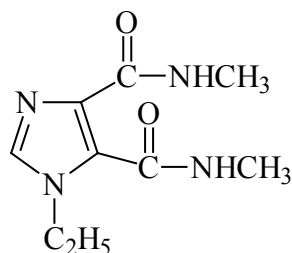
Широко применяется в комплексной терапии при острой и хронической сердечной недостаточности, коллапсе (острой сосудистой недостаточности с падением артериального давления, угнетением ЦНС, нарушением обмена веществ), при отравлениях наркотическими веществами, а также в виде мазей и втираний при воспалительных процессах, ревматизме и т.п.

Кордиамин - 25% водный раствор N,N-диэтиламида никотиновой кислоты:



Является стимулятором ЦНС, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры (особенно последний). Применяют при острых и хронических расстройствах кровообращения, при ослаблении дыхания, остром коллапсе, асфиксии, шоковых состояниях, при отравлениях наркотиками, окисью углерода, синильной кислотой.

Этимизол - оригинальный отечественный препарат - относится к производным имидазола:



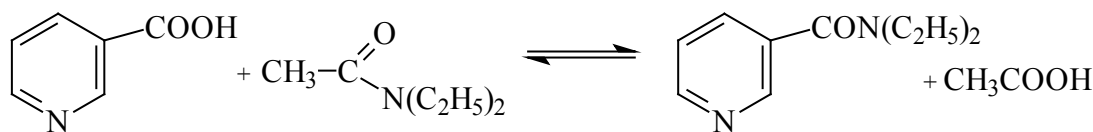
Бис-(метиламид) 1-этилимидазол-  
-4,5-дикарбоновой кислоты

Относится к группе т.н. дыхательных аналептиков. Применяется при отравлениях наркотиками, анальгетиками, после наркоза, в психиатрии, при некоторых формах бронхиальной астмы.

### Получение кордиамина

Основным исходным сырьем для синтеза N,N-диэтиламида никотиновой кислоты, очевидно, является никотиновая кислота (витамин PP), однако пути ее амидирования могут быть различными, например:

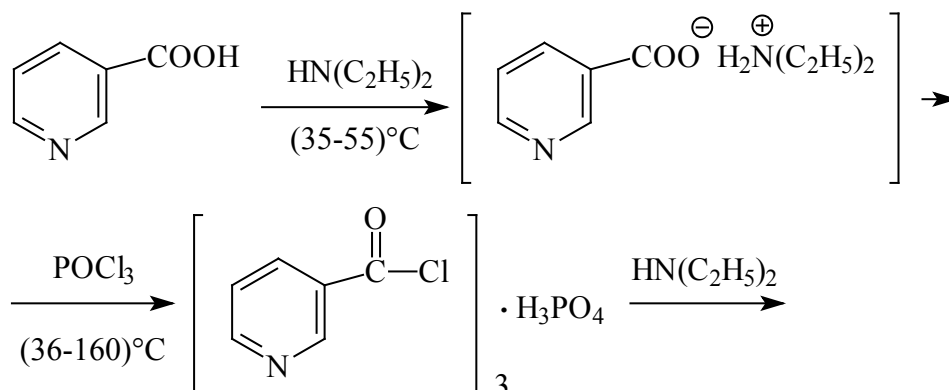
1. Амидирование никотиновой кислоты диэтилацетамидом при высокой температуре с отгонкой уксусной кислоты:

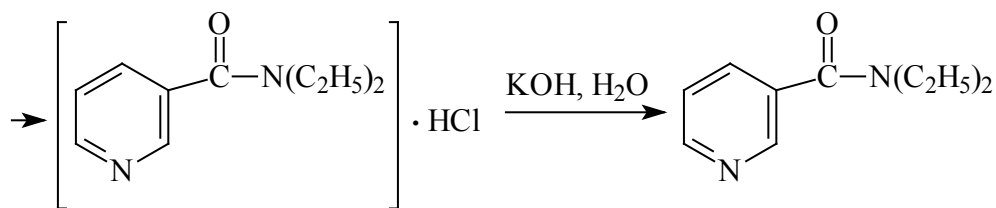


Однако диэтилацетамид дефицитен, а процесс обратим. Аналогичный в принципе способ предложен для получения никотинамида.

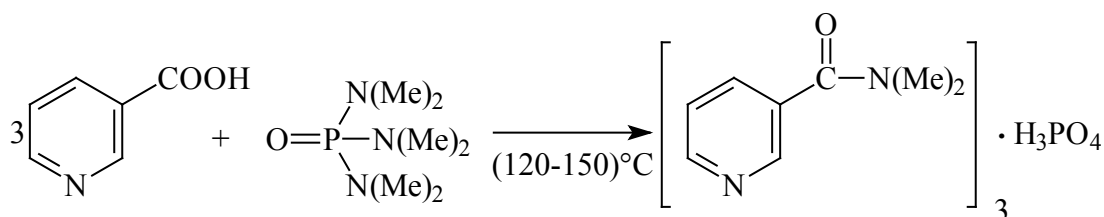
2. Амидирование этилового или других сложных эфиров никотиновой кислоты диэтиламином под давлением, при высокой температуре. Вследствие обратимости реакции трудно ожидать хорошего выхода.

3. Амидирование предварительно получаемого хлорангидрида никотиновой кислоты диэтиламином. Именно так интерпретировался промышленный метод получения по схеме:



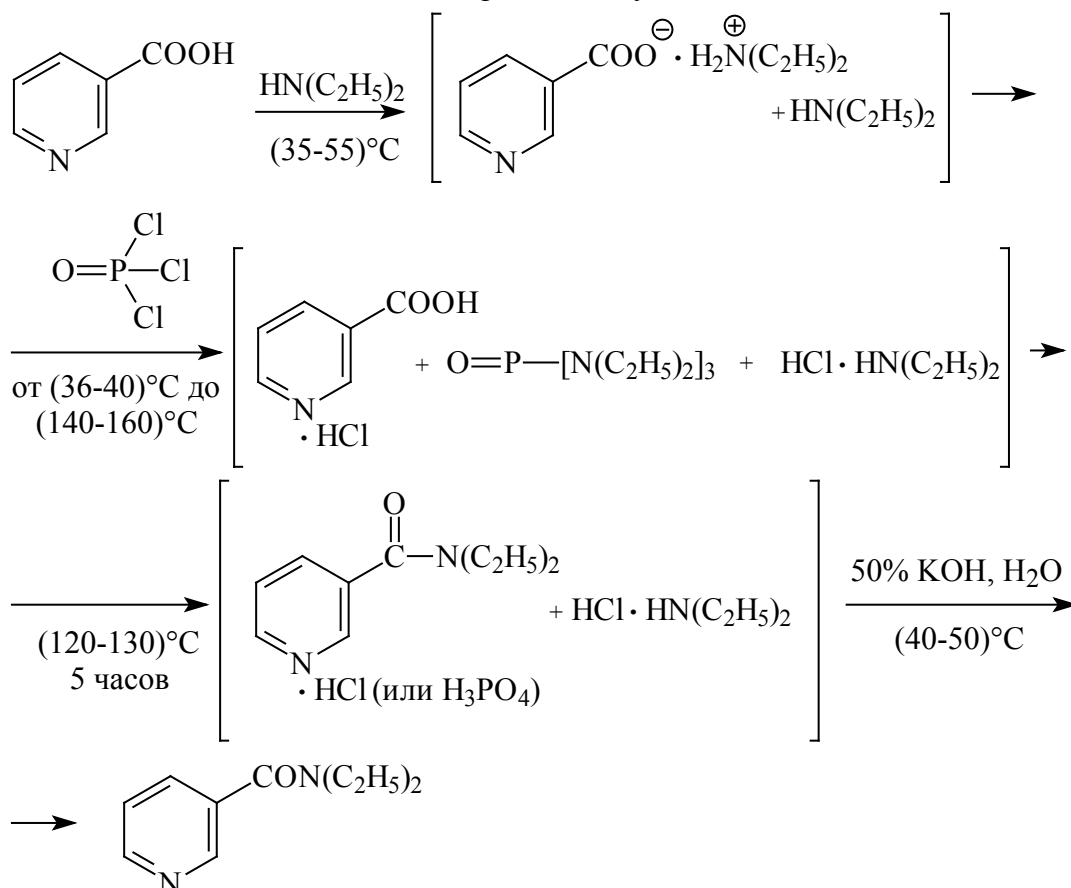


Однако, реальный характер проводимых по схеме технологических операций и наблюдаемых изменения указывает на, очевидно, другую последовательность протекающих химических реакций. Это подтверждается также разработанным позже в бывшем НПО “Витамины” под руководством В.И.Гунара методом получения N,N-диметиламида никотиновой кислоты взаимодействием никотиновой кислоты с гексаметаполом (гексаметилтриамидом орто-фосфорной кислоты) при 120-150°C:

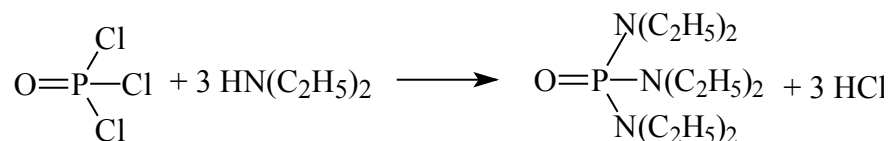


Аналогично были получены и другие амиды никотиновой кислоты, включая и N,N-диэтилтриамид.

4. С учетом изложенного выше, промышленный метод получения кордиамина из никотиновой кислоты взаимодействием ее с диэтиламином (избыток 60%) при (35-55)°C с последующей реакцией с хлорокисью фосфора (оксихлореном), сопровождающейся очень быстрым ростом температуры массы до (140-160)°C, с последующей выдержкой при (120-130)°C в течение 5 часов, может быть изображен следующей схемой:



Процесс ведут в герметичном реакторе с обратным теплообменником. В реактор загружают никотиновую кислоту и затем при (35-55)<sup>o</sup>C постепенно сливают диэтиламин с избытком 60% (мольных). К полученной смеси диэтиламмониевой соли никотиновой кислоты и избытка диэтиламина при начальной температуре (36-40)<sup>o</sup>C быстро сливают оксихлорен из расчета 0,47 М оксихлорена на 1 М никотиновой кислоты. При этом температура увеличивается до (140-160)<sup>o</sup>C в результате быстрой и необратимой реакции оксихлорена с диэтиламином как наиболее нуклеофильным реагентом в системе:



Выделяющийся хлороводород связывается никотиновой кислотой и избытком диэтиламина. Далее массу выдерживают в течение 5 часов при (120-130)<sup>o</sup>C, ведя процесс амидирования никотиновой кислоты образовавшимся гексаэтилтриамидом ортофосфорной кислоты.

Полученный плав охлаждают до (60-70)<sup>o</sup>C и подщелачивают большим избытком 50% водного раствора едкого кали, поддерживая температуру в пределах (40-50)<sup>o</sup>C.

Массу передают в делительную воронку, отстаивают и отделяют верхний слой диэтиламида никотиновой кислоты. После отгонки избытка диэтиламина ведут отгонку диэтиламида никотиновой кислоты сначала при атмосферном давлении, затем под небольшим вакуумом (остаточное давление 300-400 мм рт.ст.). Из водно-щелочного слоя дополнительно продукт экстрагируют кипящим изопропиловым спиртом. Из экстракта после отгонки спирта и остатков диэтиламина перегонкой получают дополнительное количество целевого продукта.

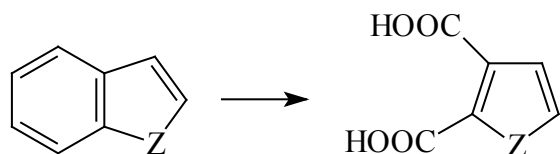
Очистку технического продукта ведут вакуумной перегонкой при остаточном давлении 2-10 мм рт.ст. Выход составляет 86,4-90% от теории на никотиновую кислоту.

Чистый N,N-диэтиламид никотиновой кислоты растворяют в дистиллированной воде в соотношении 1:3, получая 24-25% раствор. Его осветляют активированным углем, фильтруют от угля, стерилизуют, анализируют и отправляют на расфасовку. Выход на очистке углем, фильтрации и фасовке составляет 99,6%.

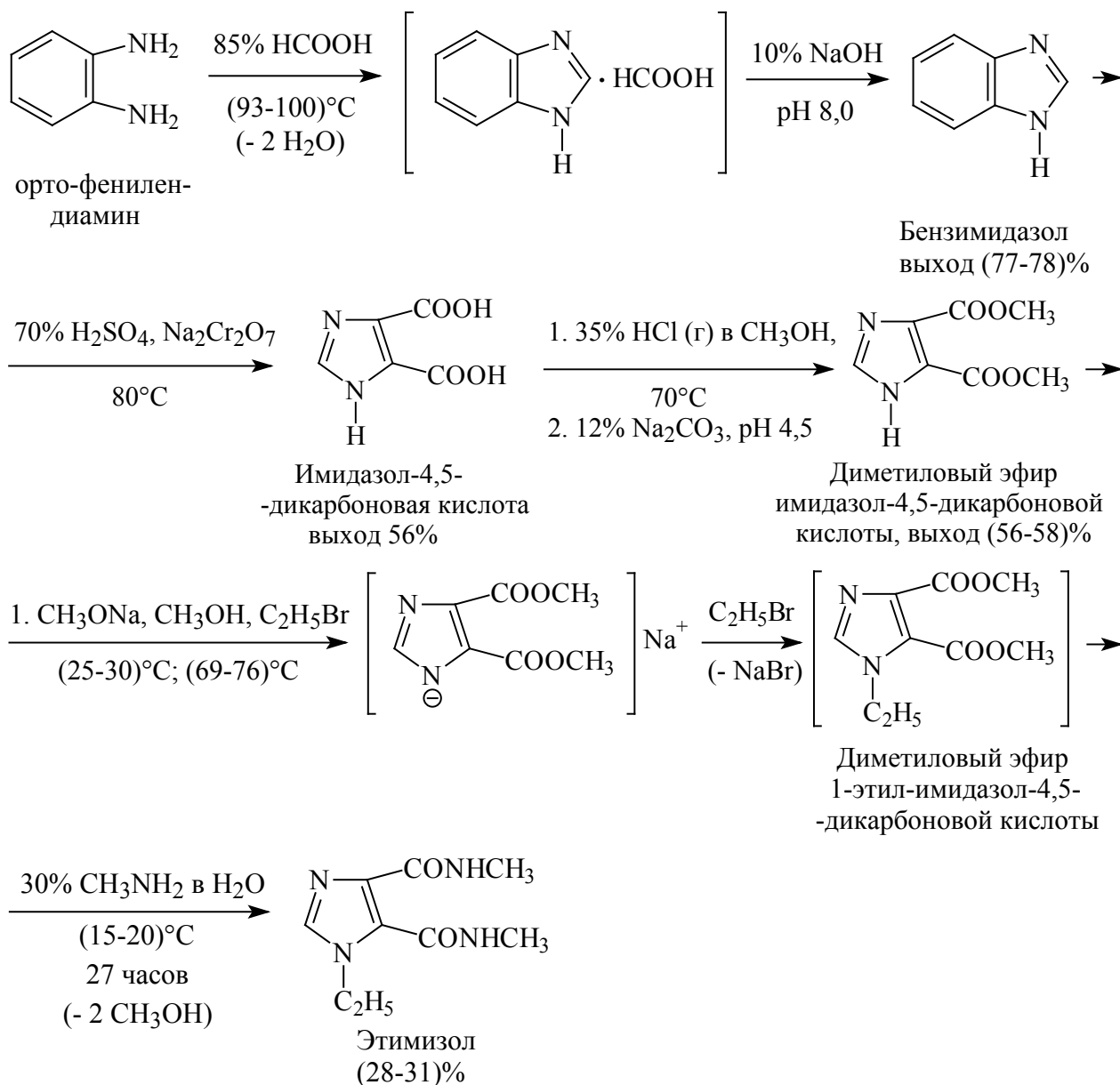
### Получение этимизола

Известно, что введение заместителей, тем более карбоксильных групп, к углеродам цикла имидазола очень затруднен. В то же время очевидно, что ключевым полупродуктом в синтезе этимизола должна быть 4,5-имидазол-дикарбоновая кислота.

Для получения подобных дикарбоновых кислот пятичленных гетероароматических соединений хорошо известен способ окисления бензольного кольца в конденсированных с бензольным кольцом соответствующих гетероциклических системах по общей схеме:



Именно на этой идее основан отечественный метод получения этимизола, разработанный в институте экспериментальной медицины Н.В.Хромовым-Борисовым, химическая схема которого дана ниже:



Конденсацию о-фенилендиаминa и муравьиной кислоты ведут путем постепенного добавления 85% муравьиной кислоты к о-фенилендиамину при охлаждении и перемешивании. Затем массу нагревают при (93-100)°C в течение 2-х часов, охлаждают и нейтрализуют 10% раствором едкого натра до величины pH 7,5-8,0. Осадок бензимидазола отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды с осветлением активированным углем. Выход очищенного продукта до (77-88)% на о-фенилендиамин.

Бензимидазол растворяют в 70% серной кислоте при температуре до 80°C. Затем ведут окисление при перемешивании и температуре не выше 80°C путем добавления порциями бихромата натрия. По окончании окисления охлаждают до (35-40)°C, разбавляют холодной водой и кристаллизуют осадок имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты в течение нескольких часов. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой от сульфат-анионов и ионов хрома (III). Выход "дикислоты" до 56% от теории.

Этерификацию ведут в герметичном аппарате с обратным теплообменником: в аппарат загружают "дикислоту", затем порциями (в три приема) ранее приготовленный 35% раствор хлороводорода в метаноле. После добавления очередной порции массу выдерживают в герметичном аппарате при 70°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждают рассолом до 5°C и осторожно нейтрализуют хлороводород добавлением 12% водного раствора

кальцинированной соды до достижения рН 4,0. Осадок технического диметилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (“диэфира”) отфильтровывают. Продукт очищают перекристаллизацией из изопропилового спирта, с обработкой активированным углем. Прямой выход “диэфира” после очистки достигает 56-58%. Из маточников после упарки и кристаллизации можно получить дополнительно (до 20% от теории) продукт, требующий дополнительной перекристаллизации.

N-Алкилирование “диэфира” ведут после перевода его в натриевую соль. Для этого “диэфир” растворяют в метаноле при нагревании, охлаждают раствор до (25-30)°С и сливают стехиометрическое количество 9,3-9,5% раствора метилата натрия в метаноле, а затем двукратное количество бромистого этила. Алкилирование ведут при кипячении массы в течение 7 часов при температуре от (69-71)°С в начале до (74-76)°С в конце данного режима. После охлаждения до 25°С вновь приливают стехиометрическое количество бромистого этила и продолжают алкилирование при кипячении (74-76°С) еще в течение 6-7 часов. Затем под вакуумом отгоняют бромистый этил с метанолом, затем практически весь метанол и остаток - технический диметиловый эфир 1-этил-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты передают на стадию амидирования. К техническому продукту приливают при перемешивании и охлаждении 30% водный раствор метиламина, выдерживают при охлаждении 3 часа и оставляют в герметичном аппарате на сутки.

К образовавшейся суспензии этимизола добавляют воду, 1,2-дихлорэтан, кипятят при перемешивании до растворения осадка, охлаждают и отделяют дихлорэтановый слой. Водный слой экстрагируют трижды дихлорэтаном. Из объединенного экстракта полностью отгоняют растворитель. Остаток последовательно дважды перекристаллизовывают из воды, с обработкой активированным углем. Чистый этимизол после фильтрации промывают ледяной водой и сушат при 60-70°С. Выход этимизола составляет (28-31)% от теории, считая на “диэфир”.