

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ, АНТИПИРЕТИКИ И НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Общие сведения, строение и применение

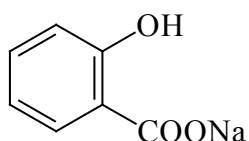
К группе ненаркотических анальгетиков, антипиретиков и нестероидных противовоспалительных средств относят в первую очередь лекарственные вещества, которые проявляют:

- * анальгезирующее (болеутоляющее) действие при головных, зубных, невралгических, суставных и мышечных болях;
- * жаропонижающее (антипиретическое) действие, проявляющееся в снижении лихорадочной температуры у больного человека. Антипиретики снижают возбудимость теплового центра в стволовой части головного мозга и, влияя на химическую и физическую терморегуляцию, резко снижают теплоотдачу. Однако на нормальную температуру они не влияют, а их эффект является временным, т.к не устраняется причина заболевания. Поэтому рассматриваемые средства относят к симптоматическим лекарственным средствам;
- * местное противовоспалительное действие (антифлогистический эффект) различной силы.

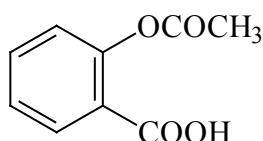
Средства с особенно выраженной противовоспалительной активностью (аспирин, производные фенилпропионовой и фенилуксусной кислот, индолилуксусной кислоты, бутадион) обычно называют нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетическое и жаропонижающее действие которых не является основным. Препараты же, проявляющие преимущественно жаропонижающее и анальгетическое действие (производные пиразолона, пара-аминофенола, ряд салицилатов) обычно классифицируют как анальгетики-антипиретики.

Обсуждаемые лекарственные средства по своему химическому строению можно довольно четко классифицировать и разделить на ряд основных химических групп, как показано ниже.

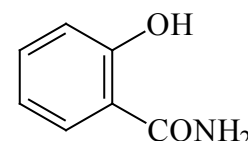
1. Производные салициловой кислоты



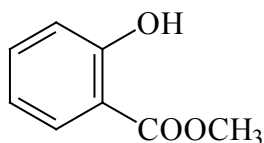
Натрия салицилат



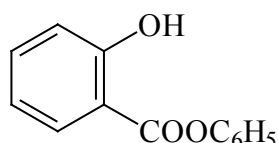
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) - салициловый эфир уксусной кислоты



Салициламид - амид салициловой кислоты



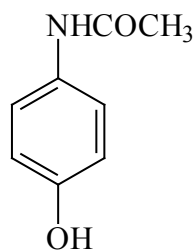
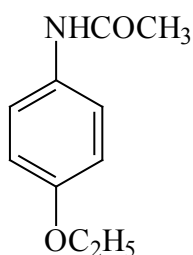
Метилсалицилат - метиловый эфир салициловой кислоты



Фенилсалицилат (салол) - фениловый эфир салициловой кислоты

Салицилаты получили очень широкое медицинское применение, начиная с 1875 г., когда была обнаружена противовоспалительная активность салицилата натрия. Мировое производство ацетилсалициловой кислоты превысило 40000 т в год.

2) Производные п-аминофенола

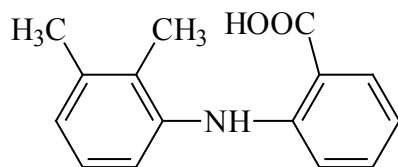


Фенацетин - 1-этокси-
-4-ацетаминобензол
(п-этокси-ацетанилид)

Парацетамол (ацетаминофен) -
п-ацетаминофенол (п-гидрокси-
ацетанилид)

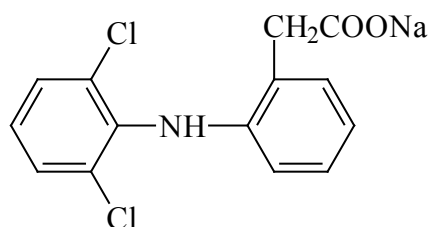
В настоящее время фенацетин почти не применяется, возможно, в связи с известной его нефротоксичностью и возможностью провоцировать образование опухолей в мочевых путях вследствие образования ряда метаболитов (ацетил-пара-аминофенола, 2-гидроксиацетофенетидина). И хотя последнее и оспаривается, производство фенацетина в России остановлено в 1996 г.

3) Производные анилина (дифениламина)



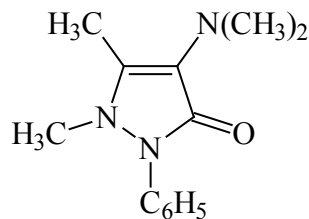
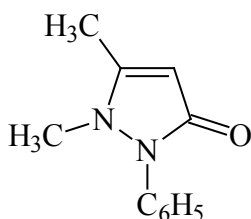
Мефенамовая кислота - N-(2,3-диметилфенил)-
антралиловая кислота

Применяется также мефенамина натриевая соль.



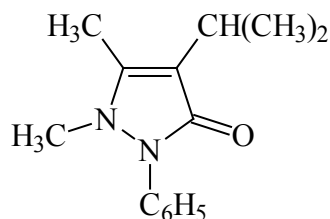
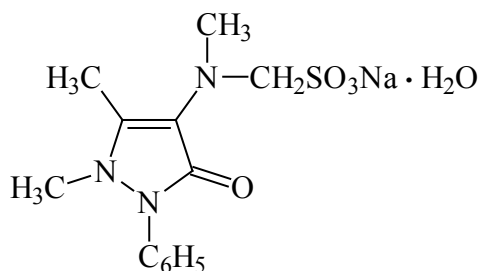
Ортофен (вольтарен, диклофенак-натрий) -
натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-фенил-
уксусной кислоты

4) Производные 1-фенил-3-метил-5-пиразолона и пиразолидин-3,5-диона



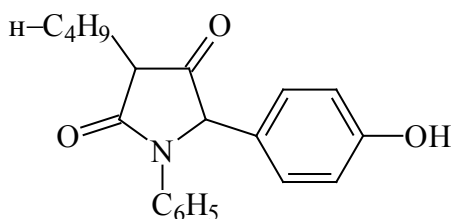
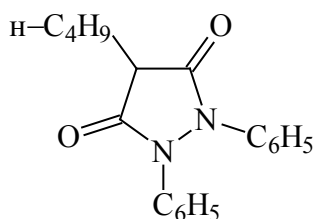
Антипирин (феназон) -
1-фенил-2,3-диметил-5-
пиразолон

Амидопирин (пирамидон, аминафеназон) -
1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламино-5-
пиразолон



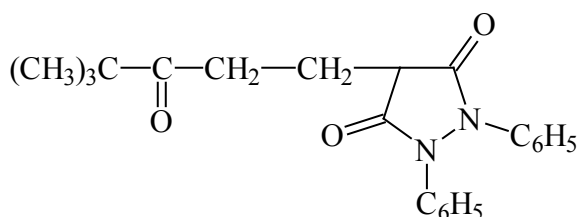
Анальгин (метамизол) -
1-фенил-2,3-диметил-4-метил-
аминопиразолон-5-N-метансульфонат
натрия моногидрат

Пропифеназон (1-фенил-2,3-
диметил-4-изопропил-5-
пиразолон)



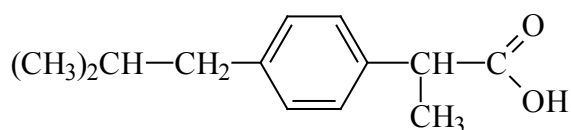
Бутадион (фенилбутазон) -
1,2-дифенил-4-н-бутил-
пиразолидин-3,5-дион

Оксифенилбутазон (тандерил) -
1-фенил-2-п-гидроксифенил-
4-н-бутилпиразолидин-3,5-дион

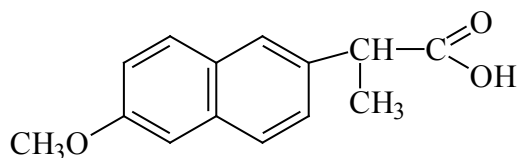


Трибузон (бенетазон) - 4-(4,4-диметил-3-оксопентил)-
1,2-дифенил-3,5-пиразолидиндион

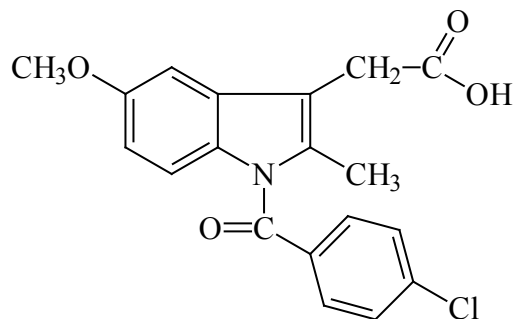
5) Производные фенилпропионовой, нафтилпропионовой, индолуксусной, фенилуксусной и антралиловой кислот



Ибупрофен (бруфен) - *d,l*-2-(4-изобутифенил)-
пропионовая кислота



Напроксен (напросин) - 2-(6-метокси-2-нафтил)-
пропионовая кислота



Индометацин (метиндол) - 1-(п-хлорбензол)-
-5-метокси-2-метилиндол-3-уксусная кислота

К данной подгруппе следует отнести также уже отмеченные выше в подгруппе производных анилина (дифениламина) препараты ортофен - производное фенилуксусной кислоты и кислота мефенамовая - производное антраниловой кислоты.

Кроме отмеченных лекарственных средств имеется большое число представителей других классов органических веществ сложного строения, например, пиримидохиназолон (пиримидант), тиазола (хлотазол), нифлумовая кислота и другие, которые здесь не рассматриваются.

Большинство приведенных выше лекарственных веществ применяются не только индивидуально, но и в виде комбинированных многокомпонентных препаратов (аскофен П, асфен, цитрамон-П, пенталгин, пиркофен, реопирин и многие другие). В практической медицине препараты данной фармакотерапевтической группы часто подразделяют на четыре класса обезболивающих средств:

1-й класс - простые обезболивающие средства, включающие одну или несколько субстанций данной группы, например, препараты: с ацетилсалициловой кислотой (алькаприм, анопирин, Алка-Зельтцер, Аспирин-кардио, колфарит, ронал и др.); с ибупрофеном (бонифен, бруфен, ибупрон, нурофен, солпафлекс и др.); с анальгином (баралгин М, небалгин и др.); с напроксеном (Алив, Апо-напроксен и др.); с парацетамолом (ацетаминофен, альдолор, калпол, панадол, тайленол, мексавит, эффералган и др.).

2-й класс - обезболивающие средства с кофеином, например, препараты: с ацетилсалициловой кислотой, парацетамолом и кофеином (алгомин, аскофен П, ацифеин, ранадол, цитрапар, ринг Н и др.); с парацетамолом, пропифеназоном и кофеином (гевадал, сарифон); парацетамола с кофеином (мигренол, панадол экстра).

3-й класс - обезболивающие средства с кофеином, например, содержащие парацетамол (панадеин), парацетамол с кофеином (солпадеин), то же с пропифеназоном (каффетин), парацетамол с анальгином, кофеином и фенобарбиталом (пенталгин).

4-й класс - спазмоанальгетики на основе анальгетиков и спазмолитиков (темпидина или других), например, препараты темпалгин, баралгин.

Ряд препаратов могут содержать также витамин С, тиамин.

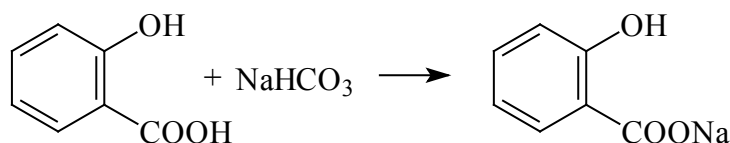
Таким образом, всем препаратам, в той или иной мере, свойственно противовоспалительное, жаропонижающее (при лихорадочной повышенной температуре) и анальгезирующее (болеутоляющее) действие (особенно при головных, зубных, суставных, невралгических, мышечных болях). Это обуславливает очень широкое применение лекарственных веществ данной группы в качестве терапевтических и симптоматических средств при лечении самых разнообразных заболеваний (простудных, лихорадочных состояний, тонзиллита, фарингита, ревматизма, артритов, миокардитов, невралгий, респираторных инфекций, гриппа, радикулитов, подагры и др.).

В то же время, в некоторых случаях отдельные препараты проявляют особые, специфические терапевтические свойства. Так, еще в 1976 г. в США было установлено бла-

Очевидны преимущества организации комплексного производства салицилатов на одном предприятии, т.к. это позволяет успешно решать вопросы утилизации и регенерации ряда отходов производства, в частности, маточников, содержащих уксусный ангидрид и уксусную кислоту, а также непрореагировавшую салициловую кислоту.

Получение натрия салицилата

Натрия салицилат получают взаимодействием эквимолярных количеств очищенной (метод сублимации) салициловой кислоты и бикарбоната натрия в этиловом спирте по схеме:

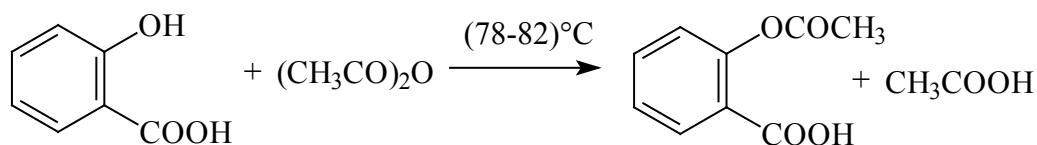


Осадок продукта отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход - до 87-88%. Этиловый спирт из маточников регенерируют отгонкой и возвращают в производство.

Получение ацетилсалициловой кислоты

Ацетилсалициловую кислоту получают, например, ацелированием технической салициловой кислоты уксусным ангидридом в среде хлорбензола или хлорбензола и уксусной кислоты (при работе на возвратных маточниках).

Химическая схема:



Технологическая (процессуальная) схема включает следующие основные процессы:

- * загрузка хлорбензола или возвратного маточного раствора, салициловой кислоты или «кубовых остатков», получаемых из маточников стадии фармакопейного продукта, перемешивание и нагрев до $(34-36)^\circ\text{C}$;
- * ацелирование путем добавления уксусного ангидрида при температуре до $(78-82)^\circ\text{C}$ с выдержкой до двух часов;
- * кристаллизация при охлаждении до $(15-20)^\circ\text{C}$;
- * фуговка технического продукта, промывка его холодной водой, затем изопропиловым спиртом (ИПС).

Маточный раствор, содержащий хлорбензол, уксусную кислоту, уксусный ангидрид, ацетилсалициловую кислоту (до 15-20%), салициловую кислоту (до 1%), воду (до 1,5%) и смолы (до 4-5%), возвращают на следующую операцию ацелирования (до 10-15 раз), после чего выводят из цикла и сбрасывают в заводскую канализацию или направляют на регенерацию. Промывную воду сливают в канализацию, а промывной ИПС направляют на регенерацию спирта.

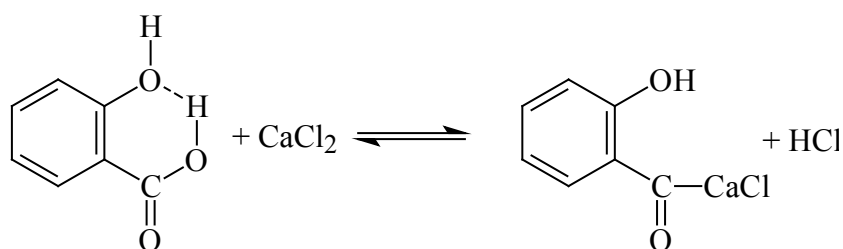
Получение фармакопейного продукта ведут перекристаллизацией из 40-60% ИПС, с обработкой углем. Уголь отфильтровывают и передают на захоронение или сжигание. Продукт кристаллизуют, отфуговывают, промывают холодной водой, ИПС. Промывную воду направляют в канализацию, а маточный раствор и промывной ИПС - на регенерацию

водного ИПС отгонкой. Кубовый остаток влажной салициловой кислоты (после отгонки ИПС) сушат до остаточной влаги не более 0,3% и возвращают на ацетилирование.

Промытый фармакопейный продукт сушат. Выход составляет до 90% на салициловую кислоту.

Разработан метод ацетилирования влажных «кубовых остатков» (содержащих до 10-20% воды) по существующей технологии при (55-60)°С, в присутствии пиридина. Образуемый активный комплекс уксусный ангидрид-пиридин ускоряет процесс ацетилирования примерно в 4 раза, в связи с чем присутствующая в массе вода не успевает гидролизовать уксусный ангидрид (последнее было препятствием для использования влажных «кубовых остатков» в связи с увеличенным расходом уксусного ангидрида).

Показано также каталитическое влияние на ацетилирование (в хлорбензоле, дихлорэтане) салициловой кислоты добавок солей, уменьшающих возможность образования внутримолекулярной водородной связи в салициловой кислоте за счет солеобразования по карбоксильной группе по схеме:



В результате повышается нуклеофильность гидроксильной группы. Хорошим катализатором этого типа является хлорид кальция. Выделяющийся при этом хлороводород также катализирует ацетилирование за счет дополнительной активации уксусного ангидрида путем протонирования кислорода карбонильной группы. Время процесса при этом сокращается до 30 мин, а выход увеличивается до 86% (за те же 30 мин). Применение катализаторов ацетилирования салициловой кислоты позволяет разработать непрерывные варианты организации производства ацетилсалициловой кислоты. Учитывая крупнотоннажность этого производства, интенсификация его имеет большое значение.

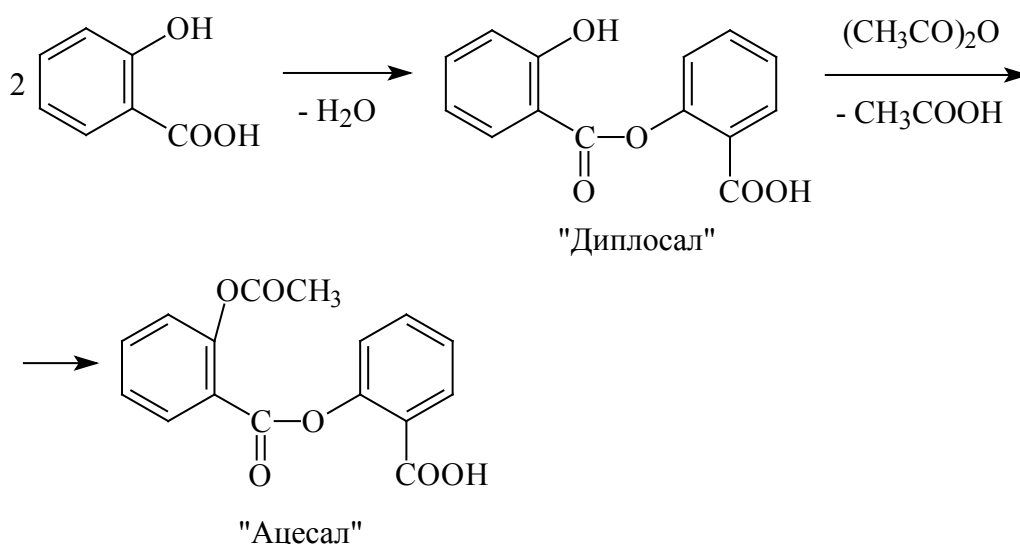
Производство ацетилсалициловой кислоты непрерывно совершенствуется, прежде всего в направлении разработки полностью безотходной или малоотходной технологии. В частности, разработана схема полной утилизации компонентов (хлорбензола, уксусной кислоты, салициловой кислоты) маточного раствора, выводимого из цикла вследствие накопления загрязнений. Предложенная схема включает следующие технологические процессы:

- * разбавление загрязненных (концентрированных) маточников водой или водными отгонами, отгонка хлорбензольной фракции и фракции уксусной кислоты в виде водных азеотропных смесей при температуре до 90°С;
- * выделение хлорбензола (отделение от воды, промывка водой и сушка, причем последняя не обязательна);
- * концентрирование водной уксусной кислоты до концентрации 98% с последующей реализацией в качестве товарного продукта. Низкоконцентрированные водные отгоны уксусной кислоты используют для разбавления маточников;
- * выделение салициловой кислоты из кубового остатка путем кристаллизации (после его растворения и кипячения в воде с обработкой трилоном Б и фильтрации от смол). Продукт отфуговывают, отжимают и после накопления передают на получение ацетилсалициловой кислоты, которое проводят отдельно. Маточник отправляют в канализацию или на уничтожение.

По данной схеме переработки из 350 т отработанных маточников возвращают 68 т хлорбензола, 232 т уксусной кислоты и 41 т салициловой кислоты.

Кроме рассмотренного способа в промышленности применяется также старый метод получения ацетилсалициловой кислоты ацелированием салициловой кислоты уксусным ангидридом и его смесями с уксусной кислотой (при работе на возвратных маточниках) при $(65-70)^\circ\text{C}$. Выход достигает 80-82%. Метод отличается образованием побочных продуктов, сложной схемой утилизации уксуснокислых маточников, большим расходом уксусного ангидрида. Однако, значительным преимуществом этого способа является отсутствие проблем, связанных с применением больших количеств органического растворителя - хлорбензола.

По этому способу ацелирование ведут путем постепенного добавления салициловой кислоты к уксусному ангидриду при температуре от $(45-50)^\circ\text{C}$ до температуры не выше $(65-70)^\circ\text{C}$. Процесс ведут до достижения определенного остаточного содержания салициловой кислоты в реакционной массе. Следует отметить, что перегрев (выше 70°C) способствует образованию побочных продуктов в результате самоэтерификации салициловой кислоты и последующего ацелирования образовавшегося сложного эфира по схеме:



Побочные продукты отделяют фильтрацией горячей реакционной массы на друк-филт্রে. Маточник кристаллизуют при $(15-20)^\circ\text{C}$, ацетилсалициловую кислоту отфильтровывают на друк-филт্রে или центрифуге. Из маточника после частичной упарки и последующей кристаллизации выделяют дополнительное количество технического продукта.

Технический продукт промывают уксусной кислотой, затем холодной водой и сушат при $(60-65)^\circ\text{C}$. Очистку ведут перекристаллизацией из водного ИПС (36÷60%-го) с обработкой активированным углем.

Вторичные маточники, содержащие уксусный ангидрид, уксусную кислоту, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, частью возвращают на стадию ацелирования для разжижения реакционной массы, а частью направляют на отгонку уксусной кислоты и уксусного ангидрида и утилизацию кубового остатка.

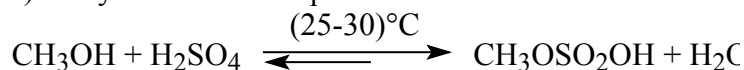
При этом ранее не использовавшийся кубовый остаток, получающийся после отгонки уксусной кислоты из уксуснокислых маточников производства и содержащий несколько загрязненную аспирином салициловую кислоту предложено использовать в качестве исходного сырья в производстве метилсалицилата вместо технической салициловой кислоты. Установлено, что качество метилсалицилата не изменяется, а выход несколько уменьшается (на 0,2-0,5% от теории). Однако экономический и социальный («экологический») эффект этого мероприятия значителен.

Получение метилсалицилата

Метилсалицилат (метилловый эфир салициловой кислоты) получают реакцией этерификации салициловой кислоты метанолом в присутствии конц.серной кислоты (катализатор и «водоотнимающее» средство), т.е. фактически метилсерной кислотой.

Химическая и технологическая схема производства включает две стадии.

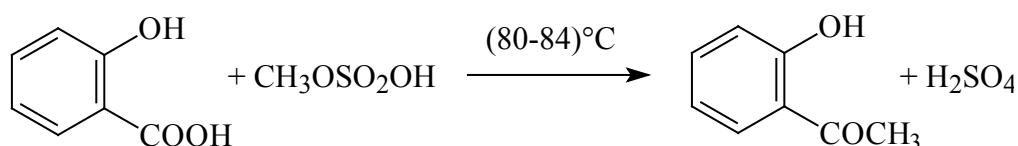
1) Получение метилсерной кислоты по схеме:



Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * загрузка метанола в подготовленный реактор;
- * осторожный слив серной кислоты при температуре не выше 30°C и выдержка 30 мин при (25-30)°C (температуру поддерживают охлаждением водой через рубашку реактора).

2) Получение метилсалицилата по схеме:



Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * загрузка в аппарат-этерификатор технической салициловой кислоты;
- * осторожный слив раствора метилсерной кислоты в метаноле при начальной температуре 70°C;
- * подогрев до (70-74)°C до растворения салициловой кислоты и разжижения массы;
- * охлаждение массы, отстаивание и отделение нижнего слоя водной серной кислоты;
- * отмывка технического метилсалицилата горячей водой (70-80)°C до pH водного слоя 2,5-3;
- * нейтрализация остатков серной кислоты промывкой 10% раствором соды при 40°C до pH 7-7,5, затем повторная промывка горячей водой (70-80°C);
- * очистка технического продукта глубоковакуумной фракционной перегонкой.

Выход - 87% на салициловую кислоту, а при работе на возвратной (см. выше) салициловой кислоте - 86,5-86,8% от теории.

Водный сернокислотный слой, промывные воды передают на нейтрализацию и далее в канализацию загрязненных стоков.

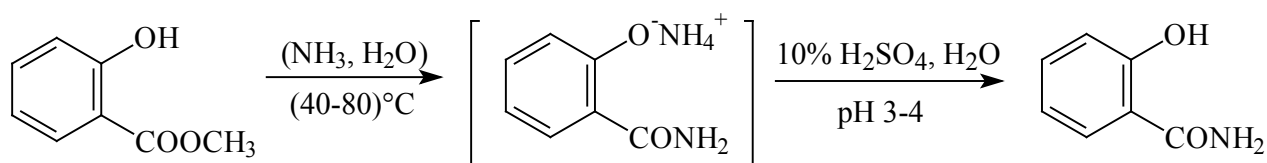
Получение салициламида

Салициламид получают реакцией амидирования метилсалицилата 22-25% водным раствором аммиака в герметичном реакторе.

Технологическая схема включает две технологические стадии:

- 1) Получение технического салициламида;
- 2) Получение фармакопейного салициламида.

Химическая схема производства представлена ниже:



Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * загрузка водного раствора аммиака и метилсалицилата в подготовленный реактор;
- * амидирование в герметичном реакторе при нагревании до (40-47)°С, в течение 6 ч;
- * отгонка под вакуумом водного метанола с аммиаком;
- * растворение кубового остатка (аммонийной соли салициламида) в воде и осветление раствора гидросульфитом (дितिонитом) натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ при (60-65)°С;
- * подкисление при (60-65)°С 10% раствором серной кислоты до pH 3-4;
- * кристаллизация при 15-20°С;
- * фуговка продукта и промывка холодной водой.

Выход технического продукта составляет 87-92% на метилсалицилат.

Очистка технического салициламида проводится путем перекристаллизации его из дистиллированной воды с осветлением углем и гидросульфитом натрия при pH 5 (салициламид - амфотерное соединение), при pH < 3 начинает частично растворяться за счет протонирования амидной группы). После отстаивания маточник отсасывают вакуумом, а остаток фильтруют на центрифуге. Продукт промывают холодной дистиллированной водой. Маточники и промывные воды до 3-4 раз используют вместо воды на растворении при перекристаллизации последующих партий, а затем выводят из цикла, сливая в заводскую канализацию.

Выход фармакопейного продукта достигает 82-86% на метилсалицилат.

В заключение следует отметить, что комплексный характер производства салициловых препаратов позволяет заметно повысить технический уровень технологии - уменьшить расход основного сырья вследствие комплексного его использования, количество не утилизируемых отходов производства с улучшением показателей экологической чистоты и сложности производства, сократить материальные расходы на производство. Тем не менее дальнейшее совершенствование производства имеет большое значение.

1.7.2.2. Производные п-аминофенола

Важнейшими препаратами этой группы до недавнего времени являлись фенацетин и парацетамол. В свое время фенацетин, а затем парацетамол были применены в целях уменьшения токсичности N-ацетанилида, применявшегося под названием антифебрин в качестве антипиретика. Однако последний в организме легко превращается в кровяные яды - анилин, пара-аминофенол. Введение гидроксид- или этокси- групп обусловило резкое снижение токсичности, особенно парацетамола. Тем не менее, в течение многих лет фенацетин очень широко применялся в различных комбинированных препаратах, а его производство в бывшем СССР было одним из наиболее крупнотоннажных и эффективных производств.

Однако, как уже отмечено выше, производство фенацетина в России прекращено в 1996 г. и фенацетин почти повсеместно заменен на парацетамол, который в меньшей степени способен вызывать метгемоглобинемию.

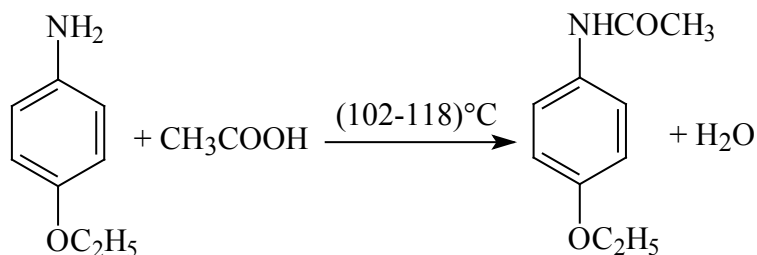
Основным принципом организации производства этих препаратов является общность ключевой стадии синтеза - ацетилирования наиболее целесообразных видов исходного сырья: п-фенетидина (синтез фенацетина) или п-аминофенола (синтез парацетамола). При этом в качестве ацетилирующего средства в промышленном производстве фенацетина выбрана разбавленная уксусная кислота, что облегчает утилизацию ее отходов с возвратом их в производство (применение более активного уксусного ангидрида ставит проблему использования отходов уксусной кислоты и применения органических растворителей). Однако этот выбор уменьшает практическую скорость ацетилирования и увеличивает энергоемкость производства из-за необходимости проведения процесса при относительно высоких температурах (свыше 100°С) в течение длительного времени, необходимого для отгонки реакционной воды в составе "слабой" отгонной уксусной кислоты. Уве-

личением концентрации уксусной кислоты можно значительно интенсифицировать процесс. Поскольку многолетний опыт промышленного производства фенаcetина весьма поучителен и для производства парацетамола, представляется полезным ознакомиться с освоенной технологией его производства.

Получение фенаcetина

Исходным сырьем является товарный п-фенетидин (п-этоксианилин).

Химическая схема:



Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * приготовление 50-55% уксусной кислоты из отгонов "слабой" (концентрация более 15%) уксусной кислоты и товарной кислоты;
- * нагрев до (102-105) $^\circ\text{C}$ и добавлением из мерника разогретого п-фенетидина при температуре не выше 105 $^\circ\text{C}$;
- * ацелирование при (102-105) $^\circ\text{C}$ в течение 2 ч (в аппарате с обратным теплообменником);
- * отгонка уксусной кислоты с реакционной водой при температуре до (112-115) $^\circ\text{C}$ ("слабой" кислоты с концентрацией 15% и более, направляемой на укрепление; затем кислоты с концентрацией менее 15%, которую направляют на нейтрализацию водным аммиаком);
- * "повторное" ацелирование (доацелирование) после добавления товарной (98%) уксусной кислоты при (112-115) $^\circ\text{C}$, до остаточной концентрации п-фенетидина не более 3% и остаточной кислотности 8-13%;
- * отгонка остатков уксусной кислоты при (115-118) $^\circ\text{C}$ (конец отгонки ведут с острым паром) до содержания кислоты в погоне (180-200) г/л;
- * полученный горячий (110-116 $^\circ\text{C}$) плав сливают в горячую воду или маточный раствор, добавляют определенное количество уксусного ангидрида при 90 $^\circ\text{C}$ и ведут доацелирование до остаточного содержания п-фенетидина не более 2 г/л и остаточной кислотности 4-5%;
- * кристаллизация продукта при (20-25) $^\circ\text{C}$ в кристаллизаторе;
- * фильтрация технического фенаcetина на нутч-филт্রে, промывка водой от уксусной кислоты и п-фенетидина и передача на очистку (маточники и промывные воды направляют на нейтрализацию в заводскую канализацию).

Выход технического фенаcetина составляет 95% от теории.

Очистка проводится перекристаллизацией технического продукта из дистиллированной воды (растворение ведут при (100-102) $^\circ\text{C}$), с осветлением углем. Уголь отфильтровывают на обогреваемом друк-филт্রে.

Продукт кристаллизуют при (20-25) $^\circ\text{C}$, отфуговыывают, промывают водой. Маточный раствор возвращают на разбавление плава. Отжатый продукт с центрифуги засасывают вакуумом в бункер пневмотранспортной системы, далее шнеком передают в воздухопровод и горячим воздухом с температурой (120-135) $^\circ\text{C}$ передают на сушку в циклонную сушилку. Сухой фенаcetин измельчают на протирочном сите и пневмотранспортом передают в цех фасовки.

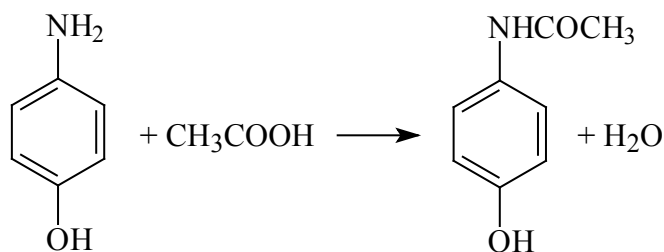
Выход фармакопейного фенацетина составляет до 90%, считая на п-фенетидин.

На участке ацелирования п-фенетидина действует система автоматического контроля и управления с центрального пульта управления (ЦПУ), предназначенная для централизованного автоматического контроля и сигнализации технологического процесса на стадиях ацелирования и доацелирования п-фенетидина и централизованного автоматического управления рядом технологических операций (загрузки заданных количеств сырья в реактор ацелирования, реактор-разбавитель, подачи пара в рубашку реактора, острого пара в разбавитель для нагрева до требуемой температуры). Также с ЦПУ осуществляется контроль всех операций и параметров технологического процесса очистки технического фенацетина.

Заслуживает большого внимания также опыт утилизации отгонов уксусной кислоты и маточников - стадии очистки фенацетина, тщательная проработка технологии ацелирования п-фенетидина с целью практически полного его использования и недопущения попадания даже следов п-фенетидина в готовую продукцию, механизации трудоемких работ, связанных с разгрузкой фильтровального и сушильного оборудования, транспортировкой больших количеств готового продукта.

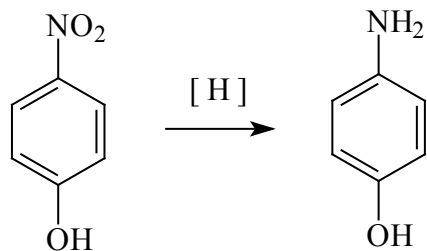
Получение парацетамола

Парацетамол может быть получен аналогично фенацетину, т.е. ацелированием п-аминофенола уксусной кислотой различных концентраций (50-98)% с выходом до 90%:



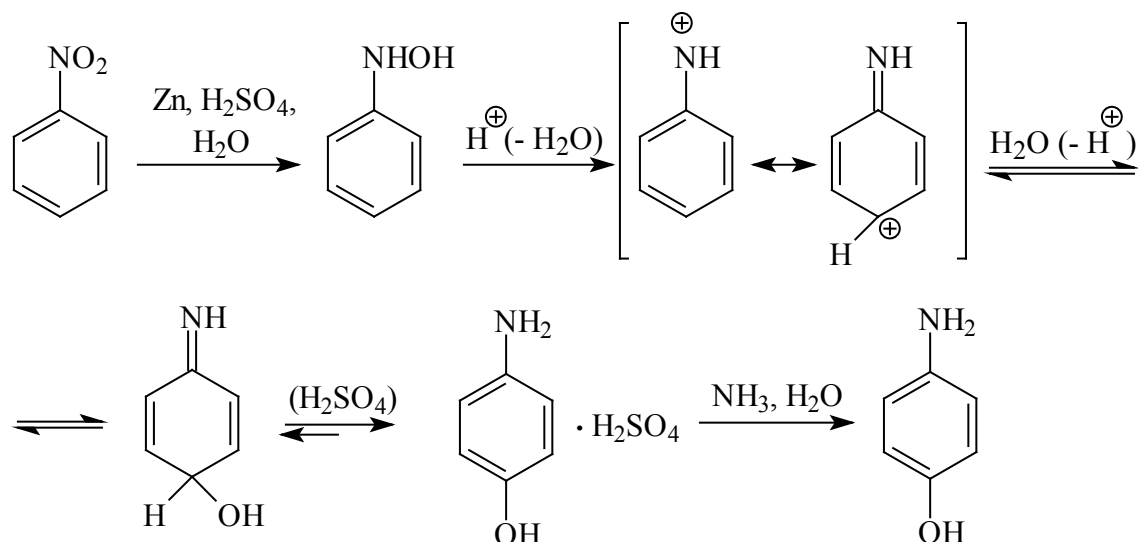
Принципиально технология мало отличается от технологии фенацетина.

Существенно могут отличаться способы получения дефицитного п-аминофенола (восстановлением п-нитрофенола, п-нитрозофенола, кислотно-катализируемой перегруппировкой N-фенилгидроксиламина, легко получаемого из нитробензола), как показано ниже на следующих химических схемах:



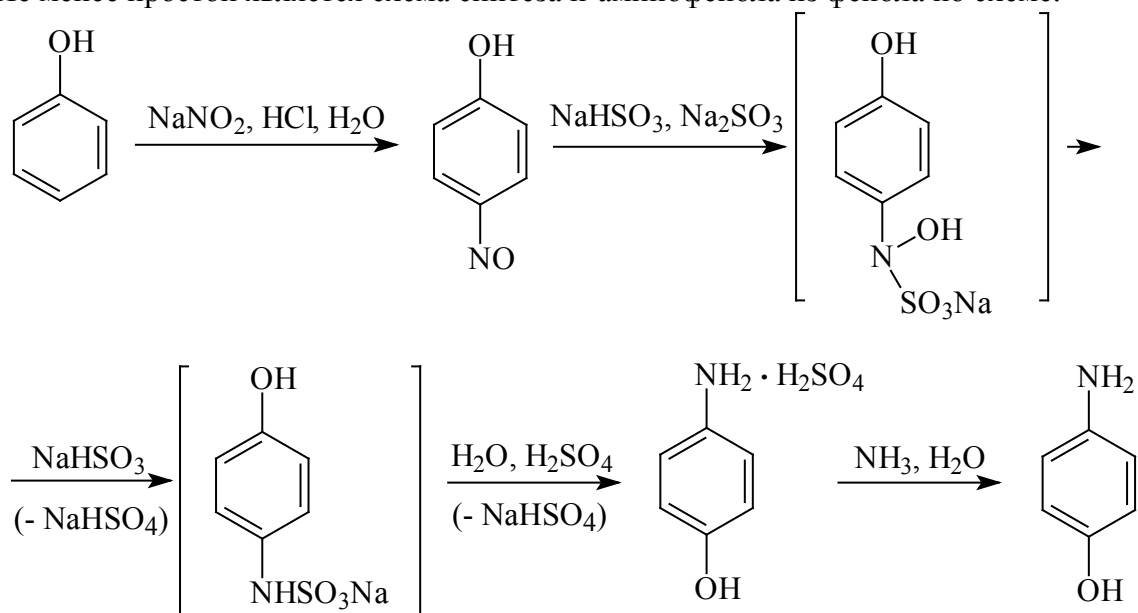
Восстановление п-нитрофенола может быть осуществлено типичными методами (железом в водном растворе хлористого натрия, сульфидом натрия в воде, каталитическим восстановлением водородом над скелетным никелевым катализатором) с хорошими выходами.

Очень простой представляется схема получения п-аминофенола из доступного и дешевого нитробензола:



Восстановление нитробензола до N-фенилгидроксиламина может быть осуществлено электролизом в водной серной кислоте, цинковой пылью в водной серной кислоте или в водном растворе хлористого аммония. Последнее ведут при (50-60)°С. Массу фильтруют в горячем виде от цинкового шлама, фильтрат кристаллизуют и полупродукт отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из бензола. Выход N-фенилгидроксиламина составляет 70%. Перегруппировку проводят нагреванием при 100°С в разведенной серной кислоте (9-14%) под азотом. После нейтрализации серной кислоты водным аммиаком продукт выделяют кристаллизацией. Выход п-аминофенола (родинала, проявителя в фотографии) около 90%.

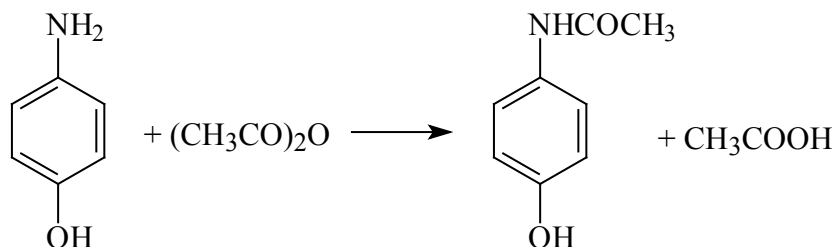
Не менее простой является схема синтеза п-аминофенола из фенола по схеме:



Синтез п-аминофенола и парацетамола из фенола через п-нитрозофенол применяется в Болгарии. Нитрозирование фенола ведут 30% водным раствором нитрита натрия в разбавленной соляной кислоте при (5-10)°С. Осадок п-нитрозофенола отфильтровывают, промывают водой. Выход составляет 95% от теории. Нитрозофенол восстанавливают, например, сульфит-бисульфитной смесью (водным раствором сульфита и бисульфита натрия или сульфита натрия с добавлением серной кислоты) при pH 5,1-5,5 и температуре от 20° до (60-65)°С. В результате нуклеофильного присоединения бисульфита (сульфита) натрия к нитрозогруппе образуется N-(п-гидроксифенил)-N-гидроксисульфаминат натрия,

который далее восстанавливается до натриевой соли N-(п-гидроксифенил)-сульфаминовой кислоты. Затем массу подкисляют серной кислотой до pH 1,0 и десульфигируют нагреванием до (90-100)°С. После охлаждения и нейтрализации кислоты водным аммиаком выделяют п-аминофенол.

Ацетилирование п-аминофенола ведется уксусным ангидридом при 50-60°С. Массу разбавляют водой при охлаждении, кристаллизуют и отфильтровывают технический парацетамол. Очистку технического продукта ведут перекристаллизацией из воды с обработкой углем и гидросульфитом натрия:

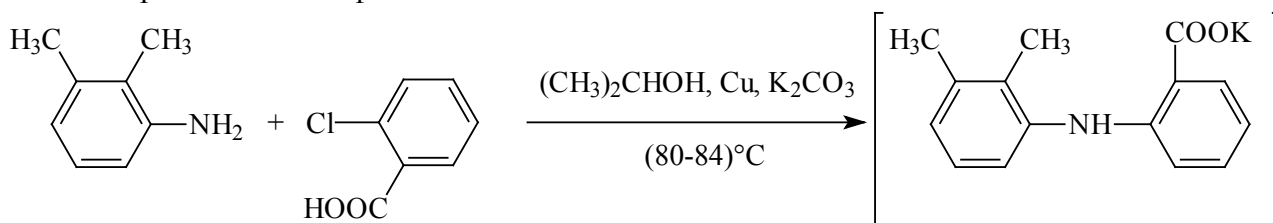


Выход может достигать 85-90% на п-аминофенол.

1.7.2.3. Производные анилина (дифениламина)

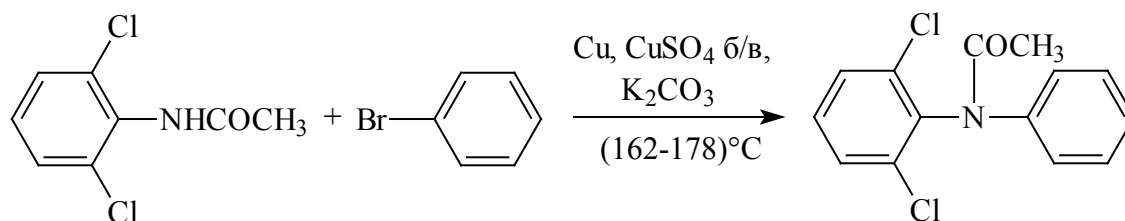
Важнейшими препаратами этой группы являются мефенамовая кислота и ортофен (вольтарен или диклофенак натрия). Оба препарата являются производными дифениламина, поэтому для создания структуры последнего применяется (на разных этапах синтеза) типичный метод получения дифениламинов - арилирование соответствующих производных анилина (ароматических аминов) о-галогенбензойной кислотой или галогенбензолом по методу Ульмана в присутствии меди или ее солей, с которым уже встречались в производстве производных фенотиазина.

В производстве мефенамовой кислоты:



Описано применение в качестве катализатора медного порошка, хлорида меди, ацетата меди, оксида меди.

В производстве ортофена:

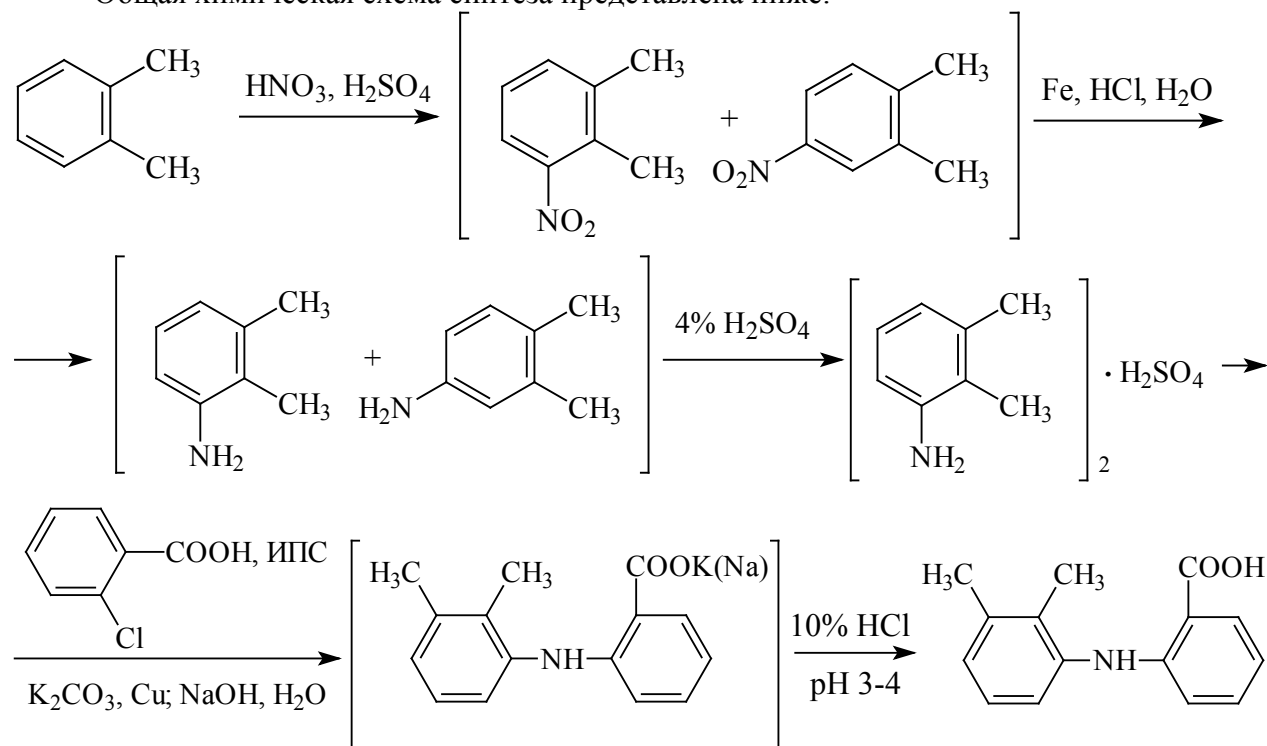


Однако, в целом, синтезы этих препаратов совершенно различны.

Получение мефенамовой кислоты

Мефенамовую кислоту получают из 3-о-ксилидина (2,3-диметиланилина), получаемого в том же производстве из о-ксилола, и товарной о-хлорбензойной кислоты.

Общая химическая схема синтеза представлена ниже:



Технологическая схема включает следующие основные стадии и операции:

1) Получение нитроксилолов:

- * приготовление нитрующей смеси при $(12-18)^\circ\text{C}$ из 65% азотной и конц. серной кислоты;
- * нитрование о-ксилола добавлением нитрующей смеси при $(-5\pm 0)^\circ\text{C}$ к о-ксилолу при перемешивании с последующей выдержкой в течение 30 мин при $(0\pm 2)^\circ\text{C}$;
- * слив нитромассы на воду при температуре $(4-12)^\circ\text{C}$;
- * отделение верхнего слоя жидких нитропродуктов;
- * промывка смеси нитроксилолов (55-60% 3-нитро- и 45-40% 4-нитроизомера) водой, затем 12% водным раствором едкого натра.

Выход суммы нитроксилолов до 80-84%.

Повышение температуры при нитровании приводит к увеличению побочных динитросоединений, что снижает выход и особенно качество 3-ортоксилидина.

2) Получение сульфата 3-о-ксилидина:

- * восстановление нитроксилолов железным порошком в воде (в присутствии соляной кислоты) путем добавления нитропродукта при $(94-102)^\circ\text{C}$ при перемешивании массы с последующей выдержкой в течение 3-х часов при $(98-102)^\circ\text{C}$;
- * фильтрация железного шлама на друк-фильтре и промывка его водой;
- * высаливание суммы ксилидинов при 20°C путем растворения поваренной соли с последующим отстаиванием и отделением верхнего слоя жидкого продукта.

Выход суммы ксилидинов (оснований) составляет до 60%.

Известны из литературы и разработаны методы каталитического восстановления 3- и 4-нитроксилолов (после разделения методом глубоковакуумной ректификации) в водной или спиртовой среде над палладиевым катализатором под небольшим давлением (0,5-1 МПа) с выходом до 90-95%. Метод предложен для производства 4-о-ксилидина при получении витамина B_2 . Очевидна возможность применения подобного метода и в данном производстве, но еще рациональнее организовать комплексное производство 3- и 4-оксилидинов для обоих производств через нитроксилолы, т.к. при этом решается весьма эффективно проблема разделения изомеров и качества соответствующих ксилидинов.

Разделение изомеров ксилидинов в данном производстве осуществляется путем перевода их в сульфаты при взаимодействии с 4% серной кислотой при (98-100)°С. При последующем охлаждении до (16÷20)°С кристаллизуется хуже растворимый сульфат 3-о-ксилидина, который отфуговыывают и промывают холодной водой. Маточный раствор (содержащий основное количество побочного сульфата 4-о-ксилидина) может быть утилизирован с целью выделения 4-о-ксилидина и его последующей реализации.

Выход сульфата 3-о-ксилидина составляет до 25-27%, считая на о-ксилол.

Ясно, что разделение изомеров 3- и 4-ортоксилидинов указанным методом очень несовершенно. Результатом являются невысокий выход целевого продукта, его загрязненность побочным изомером сульфата 4-ортоксилидина, что приводит на следующей стадии к образованию побочного продукта - т.н. изомерфенамовой кислоты и необходимости сложной очистки целевого конечного продукта.

3) Получение мефенамовой кислоты:

- * загрузка в реактор конденсации сульфата 3-о-ксилидина, товарной о-хлорбензойной кислоты, абс. изопропанола, медного порошка (катализатор) и поташа;
- * арилирование при нагревании сначала до 60°С, затем до (80-84)°С с выдержкой в течение 5 ч;
- * подщелачивание 30% водным раствором NaOH и отгонка ИПС с острым паром при температуре до 100°С;
- * разбавление массы водой для растворения соли мефенамовой кислоты и осветление углем при (92-98)°С;
- * фильтрация массы от угля на друк-фильтре;
- * повторное разбавление фильтрата водой и осветление углем при (92-98)°С и фильтрация от угля;
- * выделение мефенамовой кислоты подкислением 10% раствором соляной кислоты до pH 3-4 при температуре 20°С;
- * фуговка технического продукта и промывка холодной водой.

Выход технического продукта составляет до 51-55% на сульфат 3-о-ксилидина.

Очистку и получение фармакопейного продукта проводят переосаждением мефенамовой кислоты из ее воднощелочного раствора (после осветления углем) с последующей двукратной перекристаллизацией из ИПС, также с осветлением углем. Растворение ведут при (80-84)°С, обрабатывают углем 15 мин, фильтруют от угля на друк-фильтре. Фильтрат кристаллизуют при (16-20)°С в течение 2-х часов. Осадок отфильтровывают на центрифуге и сушат при (55-65)°С. Выход на очистке не превышает 56-60% от технического продукта.

Сложная очистка требуется вследствие несовершенства технологии, плохого качества промежуточных продуктов, неудовлетворительных способов выделения и очистки, невысоких выходов и неселективности реакции нитрования о-ксилола. Требуется совершенствования и процесс арилирования по Ульману путем поиска более активного катализатора, чем медный порошок (оксиды и соли меди) и более подходящего растворителя. В качестве последнего возможно применение изо-амилового спирта или циклогексанола, что вряд ли целесообразно.

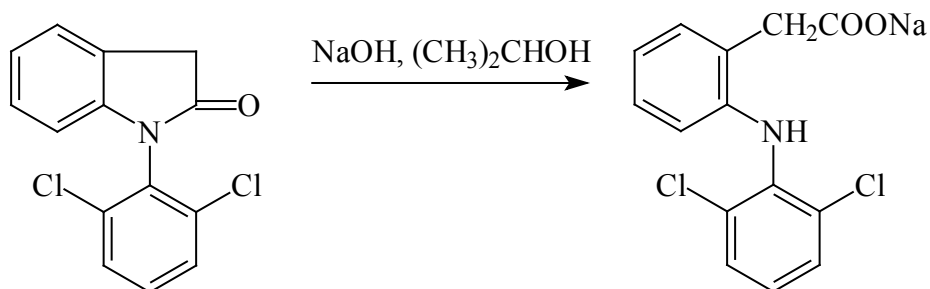
При условии перехода на технологию получения 3-ортоксилидина из 3-нитро-о-ксилола, отделенного от 4-нитро-о-ксилола методом глубоковакуумной ректификации, конденсацию возможно вести в избытке 3-ортоксилидина, т.е. вообще без органического растворителя, в присутствии небольшого количества воды. Процесс ведут в присутствии кальцинированной соды и медного порошка в 3-ортоксилидине путем добавления воды и о-хлорбензойной кислоты при температуре от 60°С до (98-100)°С с выдержкой в течение 2-х часов. Затем массу разбавляют водой и избыток 3-ортоксилидина отгоняют полностью с острым паром с последующим отделением путем высаливания и возвратом в процесс.

Мефенамовую кислоту выделяют после осветления углем подкислением соляной кислотой. Выход технической мефенамовой кислоты составил до 86% на о-хлорбензойную кислоту или до 60-65% на 3-ортоксидин. Качество полученной фармакопейной мефенамовой кислоты после двух перекристаллизаций из изопропилового спирта отвечает требованиям.

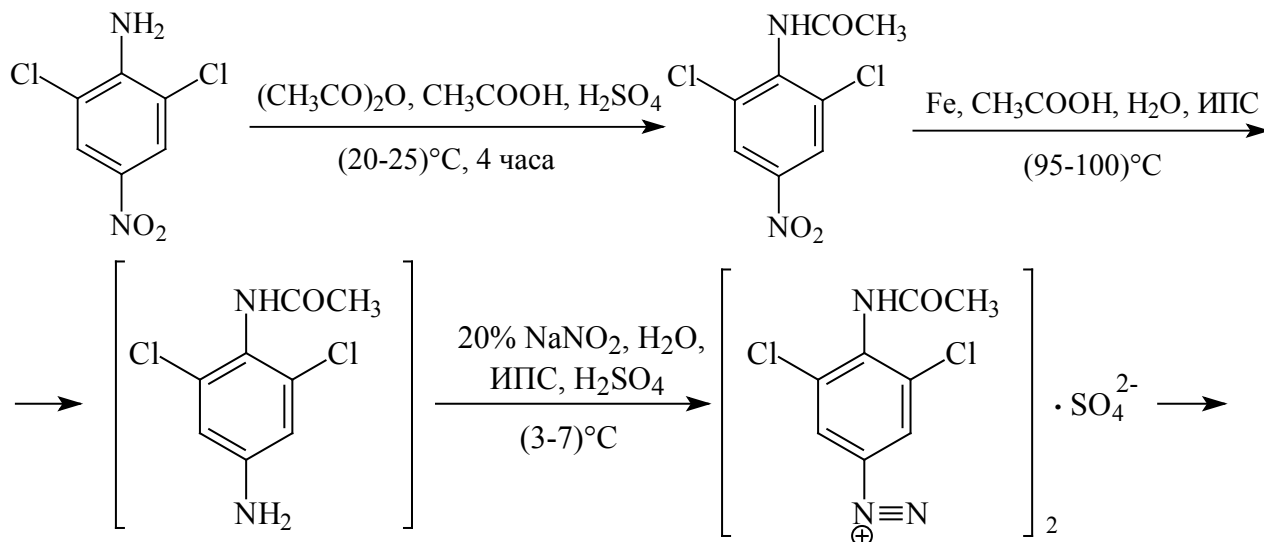
Изложенная технология позволяет сократить расход о-хлорбензойной кислоты почти вдвое, т.к. она загружается на конденсацию по Ульману с большим избытком.

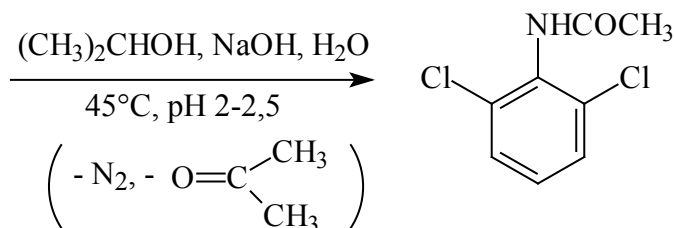
Получение ортофена

Исходя из строения ортофена, можно сделать вывод о трудности введения в его структуру карбоксиметильной группы - CH_2COOH (в орто-положение), если исходить из легко доступного 2,6-дихлорэтана. Поэтому эта задача является ключевой в понимании подхода к синтезу ортофена. Поучительно, как решается она в данном случае в три этапа: на первом этапе ацилируют по азоту 2,6-дихлордифениламин хлорангидридом монохлоруксусной кислоты, на втором - полученное N- α -хлорацетильное производное циклизуют в промежуточный 1-N-(2,6-дихлорфенил)-2-индолин-2-он, на третьем - последний гидролизуют по циклической амидной связи по реакции:



Что касается синтеза 2,6-дихлордифениламина, то его, как уже отмечено выше, получают по Ульману известным способом, исходя из бромбензола и N-ацетил-2,6-дихлоранилина (ацетилирование по азоту способствует увеличению активности соединений в реакции Ульмана с галогенбензолом в щелочной среде за счет солеобразования по амидному азоту). Исходный N-ацетил-2,6-дихлоранилин получают либо из товарного 2,6-дихлоранилина, либо (при его отсутствии) многостадийным сложным синтезом из 2,6-дихлор-4-нитроанилина по следующей химической схеме:





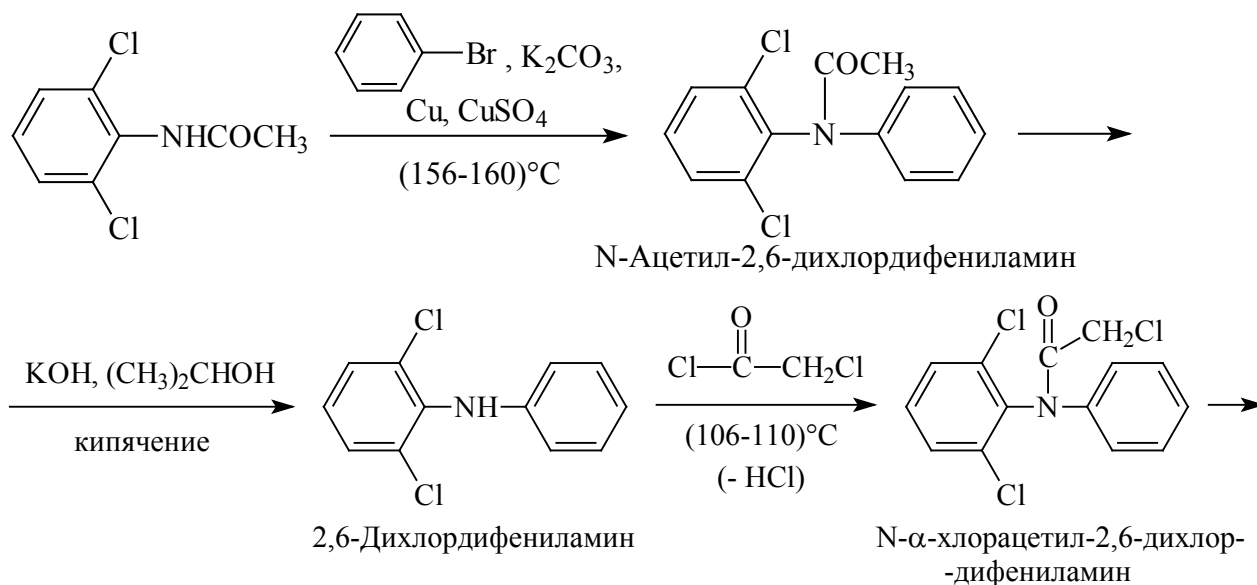
На стадии ацетилирования 2,6-дихлор-4-нитроацетанилид отфильтровывают при (20-25)°С. Выход составляет около 74% от теории. Маточный раствор перегоняют, собирая при (110-115)°С отгон уксусной кислоты. Восстановление ведут путем добавления суспензии нитросоединения в изопропиловом спирте к железному порошку, протравленному уксусной кислотой, при (95-100)°С. После осаждения солей железа кальцинированной содой горячий раствор 2,6-дихлор-4-аминоацетанилида фильтруют от железного шлама и без выделения передают на стадию диазотирования и дезаминирования.

Раствор охлаждают, добавляют необходимое количество конц. серной кислоты и при температуре (3-7)°С диазотируют добавлением 20% водного раствора нитрита натрия. Полученную соль диазония дезаминируют в слабокислой среде путем восстановления изопропиловым спиртом. Для этого массу нейтрализуют 20% водным раствором едкого натра до pH 2-2,5 и осторожно нагревают до (45-45,5)°С, при этом наблюдается выделение азота. По окончании массу нейтрализуют раствором едкого натра до pH 5-6, отстаивают и отделяют верхний органический слой (раствор продукта реакции в изопропиловом спирте). Его частично упаривают, отгоняя ИПС, и при охлаждении кристаллизуют 2,6-дихлор-N-ацетиланилин и побочный продукт разложения соли диазония - 2,6-дихлор-4-гидроксиацетанилид. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают 5% водным раствором едкого натра от побочного продукта и затем водой до pH 7-8. Продукт сушат, т.к. на следующей стадии влагу отгоняют, ведя процесс при отсутствии воды.

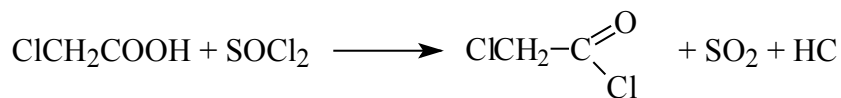
Выход N-ацетил-2,6-дихлоранилина составляет около 45% на 2,6-дихлор-4-нитроанилин.

Очевидны преимущества применения товарного 2,6-дихлоранилина.

С учетом изложенного, простейшая схем синтеза ортофена может быть представлена следующим образом:



Сначала получают хлорангидрид монохлоруксусной кислоты - реакцией монохлоруксусной кислоты с хлористым тионилем при температуре (52-100)°С с выдержкой при 102°С в течение 1 часа с последующей перегонкой продукта при 105°С по схеме:



Хлорангидрид монохлоруксусной кислоты передают на N-ацилирование.

- * загрузка хлорангидрида, затем 2,6-дихлордифениламина и N-ацилирование при (106-110)°С в сухом реакторе с обратным теплообменником. Выделяющийся хлороводород поглощают в щелочной ловушке или орошаемой водой колонне;
- * разбавление массы толуолом и охлаждение до (80-86)°С;
- * осаждение продукта добавлением ИПС с одновременным разложением избытка хлорангидрида монохлоруксусной кислоты;
- * кристаллизация продукта при (4-10)°С;
- * фильтрация осадка продукта и промывка его абс. ИПС;
- * очистка продукта перекристаллизацией из ИПС с обработкой углем, фильтрация, промывка ИПС, сушка очищенного продукта при (70-80)°С (присутствие влаги (более 0,1%) разлагает катализатор алкилирования на следующей стадии; а присутствие остаточного толуола может приводить к образованию побочных продуктов алкилирования толуола).

Выход продукта составляет до (72÷84)% от теории.

4) Получение 1-(2,6-дихлорфенил)-2-индолин-2-она ("индолинона").

Циклизация проводится реакцией внутримолекулярного алкилирования в орто-положение незамещенного бензольного кольца, катализируемой безводным хлористым алюминием, и включает операции:

- * загрузка сырья и катализатора в сухой подготовленный реактор;
- * алкилирование сначала при 100-110°С, затем при работающей мешалке и температуре до (162-175)°С. Выделяющийся хлороводород утилизируют аналогично (см. выше). Массу охлаждают до (95-105)°С и разбавляют толуолом;
- * осторожный слив толуольной суспензии комплекса "индолинона" с хлористым алюминием на 5% раствор соляной кислоты, охлажденный до (3-9)°С, с целью разложения комплекса и выделения осадка "индолинона". Выделяющийся хлороводород также поглощают в щелочной ловушке или колонне, орошаемой водой;
- * фильтрация осадка "индолинона" на нугч-филт্রে и тщательная промывка водой до pH 7,0;
- * сушка при (60-70)°С до остаточной влаги менее 0,1%;
- * очистка "индолинона" перекристаллизацией из ИПС с обработкой углем. Кристаллизация ведется при (2-6)°С, с последующей фильтрацией на центрифуге, промывкой охлажденным ИПС и сушкой при (60-70)°С.

Выход на стадии достигает 81,3-82% или до (69-75)% от теории, считая на N-(α-хлорацетил)-2,6-дихлордифениламин, с учетом переработки маточников.

5) Получение ортофена:

- * загрузка едкого натра, воды, "индолинона" и ИПС;
- * гидролиз при (78-80)°С (кипячение в аппарате с обратным теплообменником в течение 3,5 ч). Окончание контролируют методом ТСХ;
- * отгонка водного ИПС и разбавление водой;
- * охлаждение и кристаллизация продукта при (2-6)°С;
- * фильтрация технического продукта и тщательная многократная промывка водой;
- * сушка при (65-70)°С.

Очистка технического ортофена проводится двукратной перекристаллизацией. Первая перекристаллизация проводится из тройной смеси растворителей (толуол, ИПС и дистиллированная вода) путем растворения при (60-70)°С с последующей кристаллизацией при (2-6)°С. Продукт отфуговывают, промывают толуолом и сушат при (65-70)°С. Вторую перекристаллизацию ведут из дистиллированной воды с обработкой углем. Растворение ведут при (98-100)°С, кристаллизацию (после фильтрации угля) - при (2-6)°С в течение 2-х часов. Осадок отфуговывают, промывают захлажденной водой и сушат при (65-70)°С до остаточной влаги не выше 0,5%.

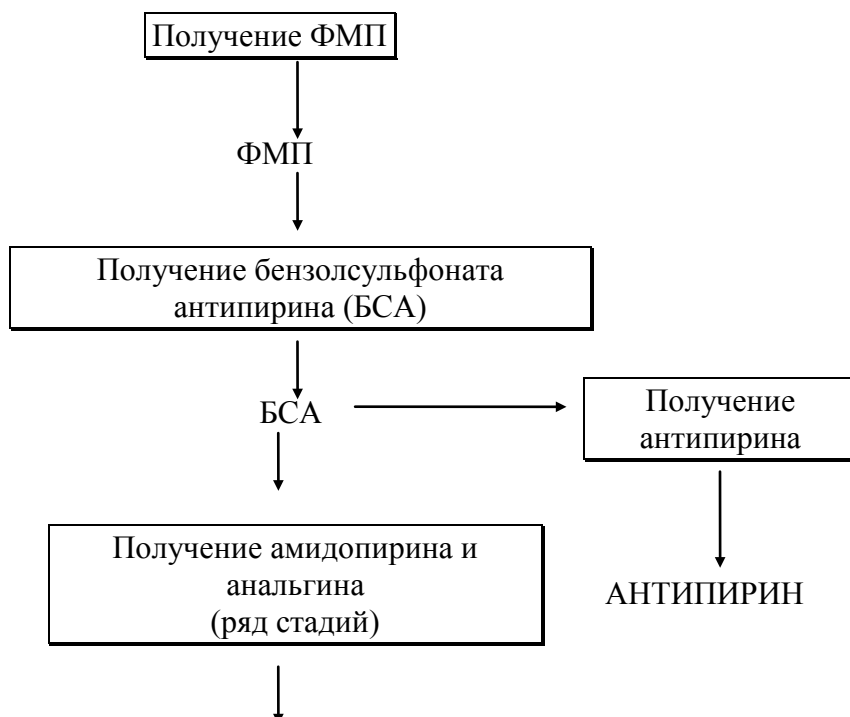
Суммарный выход фармакопейного ортофена достигает 60,5% от теории, считая на "индолинон", или не менее 15,5% от теории в расчете на исходный N-ацетил-2,6-дихлоранилин.

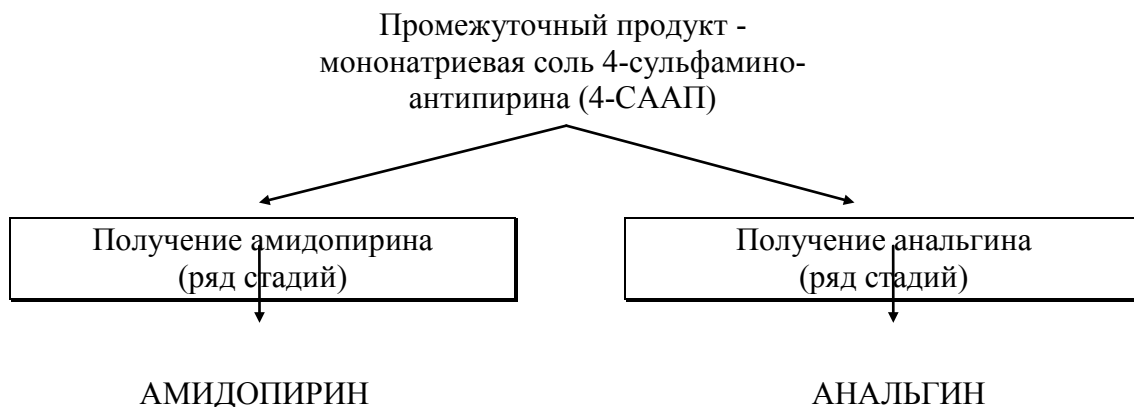
Производство ортофена характеризуется многостадийностью, сложностью технологии, применением токсичных видов сырья, энергоемкостью производства из-за высоких температур большинства процессов. Процессы арилирования и циклизации проводятся в реакторах, обогреваемых высокотемпературным теплоносителем (дифенил-дифенил-оксидная смесь), подаваемым в рубашку. Нагрев теплоносителя осуществляется теплоэлектронагревателями, смонтированными в нижнюю часть рубашки стандартного аппарата.

1.7.2.4. Производные 1-фенил-3-метил-5-пиразолона и пиразолидин-3,5-диона

В производстве производных 1-фенил-3-метил-5-пиразолона (ФМП) обращает особое внимание комплексный подход к производству основных препаратов - антипирин, амидопирин и анальгин, что обуславливает общность исходного сырья (ФМП), близость технологии, взаимосвязь технологии, качества промежуточных продуктов и конечной продукции, особенности утилизации ряда отходов производства, взаимосвязь экономических показателей производства.

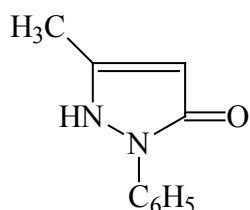
Комплексный характер этих производств можно иллюстрировать следующей схемой, отражающей отдельные ключевые технологические стадии:





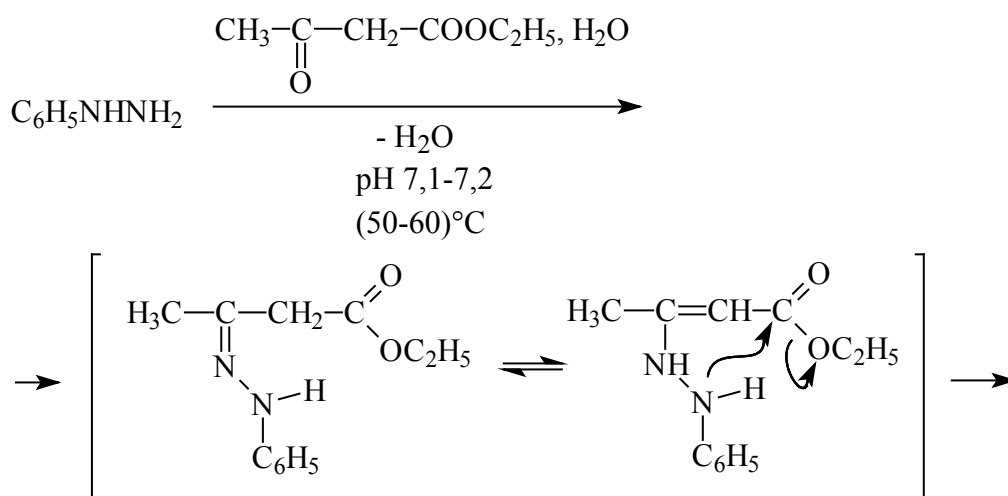
Получение 1-фенил-3-метил-5-пиразолона

В 1983 г. немецкий химик Кнорр осуществил конденсацию ацетоуксусного эфира и фенилгидразина в надежде получить производные тетрагидрохинолина - потенциальные жаропонижающие средства. Однако позднее полученный им продукт конденсации был идентифицирован как 1-фенил-3-метил-5-пиразолон (ФМП):



Именно путем его химической модификации были получены антипирин (1883 г.), амидопирин (1896 г.), анальгин (1922 г.). ФМП и сейчас является основным исходным сырьем для их производства, которое получают тем же способом.

Таким образом, в промышленности ФМП получают конденсацией фенилгидразина и ацетоуксусного эфира (АУЭ), которая идет, как установлено, в две стадии без выделения промежуточного фенилгидразона ацетоуксусного эфира по схеме:



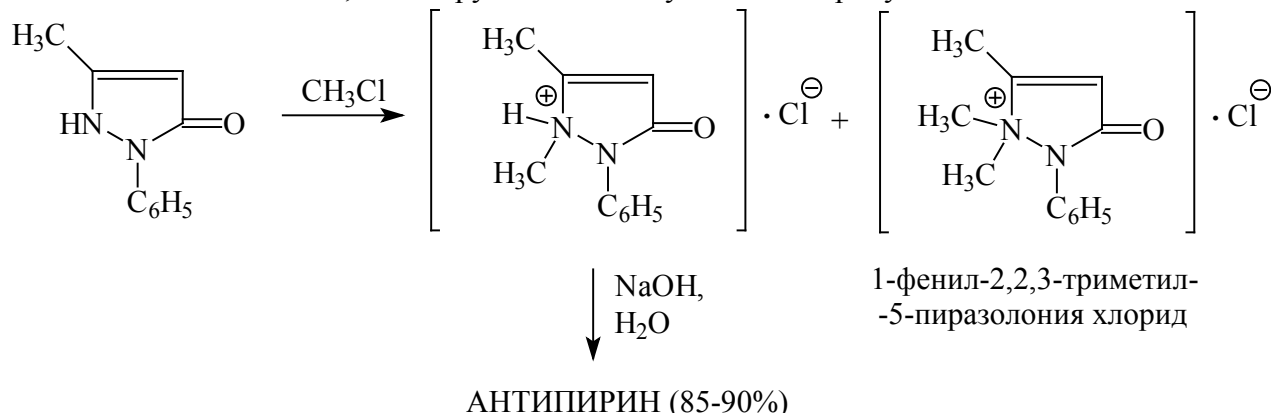
Следует иметь в виду, что ФМП можно получать как в рамках рассматриваемых производств, так и на других предприятиях, т.е. приобретать как товарное сырье.

Выбор того или другого варианта организации промышленного производства, естественно, решающим образом определяет уровень затрат и стоимость продукции, степень сложности производства, экологические показатели производства. Так, в производстве амидопирина из товарного ФМП на одном из заводов технологический показатель водоотведения (количество сточных вод от технологического процесса, образующихся на 1 т готового продукта) составил 220 м³, тогда как в том же производстве из начального сырья (анилина и т.д.) на другом заводе этот показатель составил 3200 м³.

Получение антипирина

Антипирин получают метилированием ФМП по азоту цикла в 2-положение. При этом выбор метилирующего агента в значительной степени определяет технологические условия процесса, его селективность и экономические показатели.

Так, метилирование малоактивным газообразным метилхлоридом требует применения высокого давления (6,5 МПа) для ускорения процесса, дорогих и дефицитных автоклавов. Процесс недостаточно селективен и приводит к образованию побочной четвертичной аммониевой соли, что затрудняет очистку целевого продукта:



Данный способ, тем не менее, применяется в промышленности.

Промышленное значение имеет также способ метилирования более активным и технологичным в применении метилбромидом (СН₃Br), что снижает необходимое для приемлемой скорости процесса давление до 1,8 МПа. Побочный продукт образуется и в этом случае. Однако этот способ гораздо дороже и (с учетом крупных масштабов производства и дефицита бромсодержащих соединений) требует организации достаточно сложной и мощной системы утилизации брома или бромида натрия из водных маточников, содержащих бромид натрия.

Более широкое практическое значение имеет способ метилирования вполне доступным диметилсульфатом при высокой температуре - (155-160)°С с целью использования обеих метильных групп и снижения расхода диметилсульфата. Процесс ведут в течение 6 ч. Действием оснований (органических или едкого натра) на промежуточный сульфат антипирина выделяют антипирин с хорошим выходом (до 90-92%). Однако высокая токсичность диметилсульфата ограничивает применение его, особенно в больших масштабах.

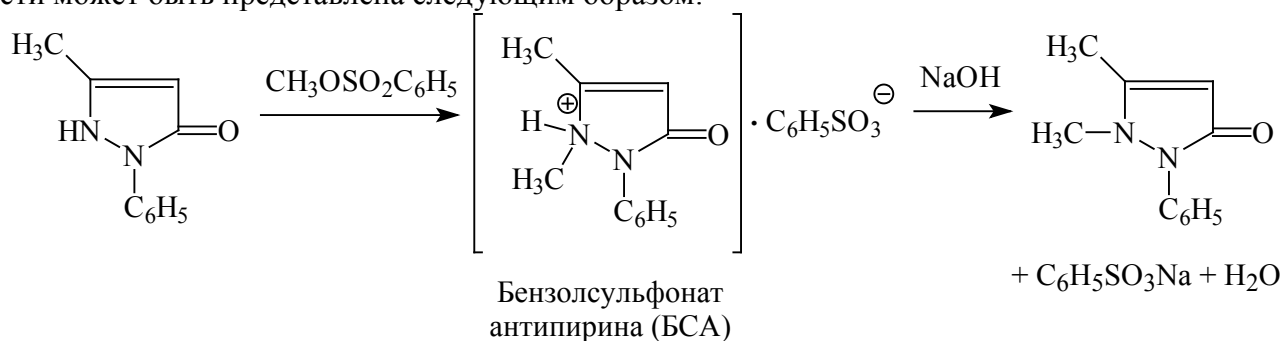
Этот метод применяется в промышленности, например, в Болгарии, и был проработан для применения в нашей промышленности, как альтернативный существующему методу.

В связи с рядом существенных недостатков приведенных выше методов в России применяется способ метилирования метиловым эфиром бензолсульфокислоты, отличаю-

шимся меньшей токсичностью по сравнению с диметилсульфатом и относительно невысоким коррозионным воздействием на аппаратуру. Но он дороже и менее доступен, поскольку для его производства применяется дефицитная хлорсульфоновая кислота, необходимая в больших количествах для производства сульфаниламидных препаратов. В конце 80-х г.г. из-за возникшего по экологическим проблемам дефицита хлорсульфоновой кислоты и отсутствия валютных средств на закупку ее по импорту возник и дефицит метилового эфира бензолсульфонокислоты из-за временного прекращения его производства (из бензола через бензолсульфохлорид). В результате было приостановлено производство препаратов рассматриваемой группы в России, их стали закупать в больших масштабах в других странах (Болгарии, Индии, Китае). А в целях экономии МЭБСК был разработан способ метилирования ФМП смесью МЭБСК и диметилсульфата с объемным соотношением 15,2:1 в установленных регламентом условиях, что сэкономило около 14% МЭБСК без потери выхода и качества продукции.

Хорошим метилирующим агентом является также метиловый эфир п-толуолсульфонокислоты (метилтозилат), но метилирование им требует применения растворителя, к тому же масштабы его производства недостаточны. Преимуществом двух последних вариантов метилирования является практическое отсутствие в продуктах метилирования побочных четвертичных аммониевых солей.

С учетом изложенного, химическая схема получения антипирина в промышленности может быть представлена следующим образом:



Следует иметь в виду, что присутствие влаги в реакционной массе и неудовлетворительное качество метилового эфира бензолсульфонокислоты (МЭБСК) приводит при высокой температуре к сильному вспениванию массы вследствие быстрого разложения МЭБСК с выделением метанола.

Поэтому в процессе используют только высушенные продукты, а МЭБСК можно дополнительно перегонять.

Технологическая схема включает следующие основные стадии и операции:

1) Получение БСА:

- * подготовка реактора, загрузка ФМП (может содержать до 4% влаги), подсушка ФМП путем плавления при температуре от (110-115)°С до (136-140)°С в токе азота;
- * быстрый слив МЭБСК, предварительно нагретого до 45°С, при этом идет быстрый процесс метилирования с самопроизвольным подъемом температуры до (200-212)°С (процесс ведут в токе азота);
- * выдержка массы (плава) 0,5 ч, охлаждение до 130°С и слив в кристаллизатор;
- * разбавление горячей водой или сульфатсодержащими маточниками со стадии получения 4-монометиламино-антипирина производства анальгина и кристаллизация БСА в режиме самоохлаждения до 70°С, а затем при охлаждении рассолом, подаваемым в рубашку кристаллизатора, до 8-10°С;
- * фуговка БСА или фильтрация на друк-филтре и промывка захоложденной водой. Из маточников дополнительной кристаллизацией при (7-8)°С можно получать дополнительное количество БСА.

Выход составляет до 90-92% от теории, считая на ФМП.

2) Выделение и очистка антипирина:

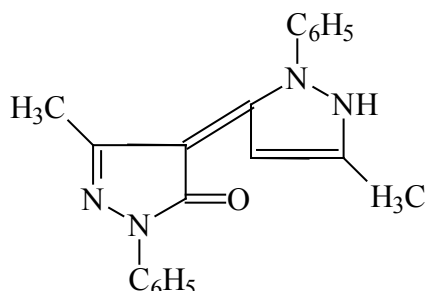
- * выделение антипирина в воде подщелачиванием раствором едкого натра при (10-20)°С до рН 8,0;
- * осветление углем при нагревании до 60°С;
- * фильтрация от угля и некоторого количества смол через обогреваемый друк-фильтр;
- * экстракция антипирина дихлорэтаном из водного раствора при (20-30)°С;
- * отгонка дихлорэтана;
- * кристаллизация технического антипирина из дистиллированной воды (после осветления гидросульфитом натрия) при (8-10)°С;
- * фильтрация технического антипирина и промывка водой.

Очистка антипирина проводится перекристаллизацией из изопропилового спирта, с осветлением гидросульфитом натрия. Растворение ведут при температуре кипения, кристаллизацию (после фильтрации через угольную подушку на обогреваемом друк-фильтре) - при охлаждении до (8-10)°С. Осадок антипирина отфильтровывают и промывают охлажденным изопропиловым спиртом, затем сушат.

Дихлорэтан и спирт (после регенерации) возвращают в производство. Избыток МЭБСК из аппарата метилирования полностью отгоняется в ходе процесса и улавливается водным раствором аммиака или едкого натра в щелочной ловушке.

Выход антипирина достигает 81-86% на БСА.

При неправильном ведении метилирования (недостатке МЭБСК, перегреве) в реакционной массе может образовываться продукт самоконденсации двух молекул ФМП с выделением воды, т.н. "4,5-дипиразолон" строения:



Очень важно вести процесс в токе азота, т.к. при температурах выше (132-135)°С начинается процесс термического разложения расплавленного ФМП, которая в атмосфере азота идет гораздо медленнее, чем в условиях контакта с воздухом, вероятно, в связи с изменением механизма разложения ФМП в присутствии кислорода. В лабораторных условиях выход БСА таким образом увеличивался до 96-97%.

В комплексном производстве необходимое количество полученного БСА направляется в производство амидопирина и анальгина. Неутилизируемым отходом производства антипирина (также амидопирина и анальгина) является водный раствор бензолсульфоната натрия, получаемый в больших количествах. Наиболее целесообразным методом его утилизации может быть получение из него (после выделения) метилового эфира бензолсульфокислоты через соответствующий бензолсульфохлорид известными методами.

Получение амидопирина

Задача синтеза амидопирина из БСА, в принципе, сводится к введению в 4-е положение цикла диметиламиногруппы тем или иным способом. При этом варианты использования в этих целях реакции замещения галогена (Br, Cl) ограничиваются трудностями селективного введения последних в пиразолоновое кольцо (из-за наличия также бензольного

цикла). По той же причине ограничены возможности типовой схемы через 4-нитропроизводное (нитро- → amino- → диметиламино-группа). В то же время, пиразолоновый цикл антипирина легко нитрозируется (в отличие от бензольного) в 4-положение, что позволяет реализовать следующую схему последовательных превращений: нитрозо- → amino- → диметиламиногруппа.

Таким образом, химическая схема получения амидопирина из БСА может быть представлена следующим образом:

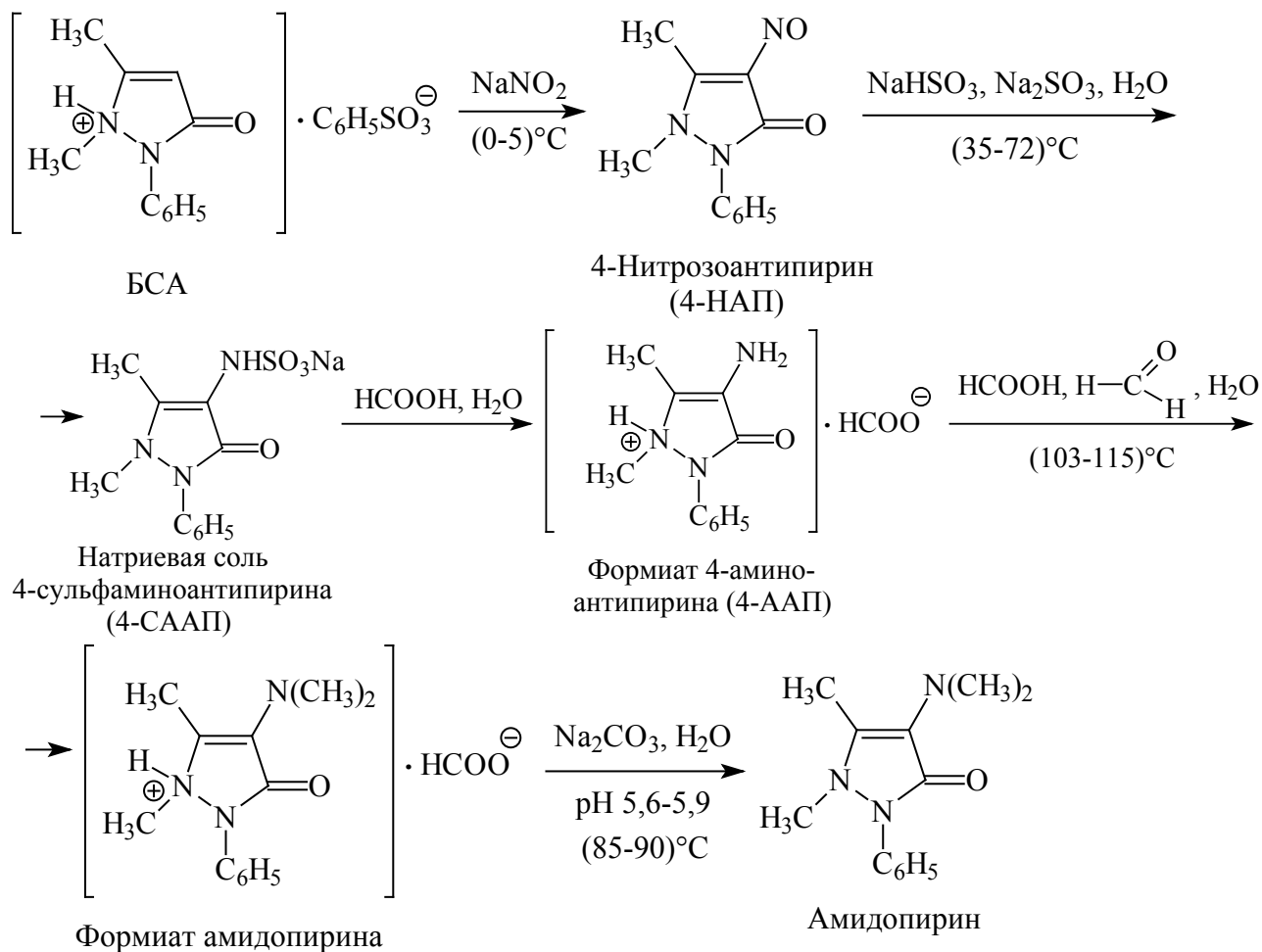
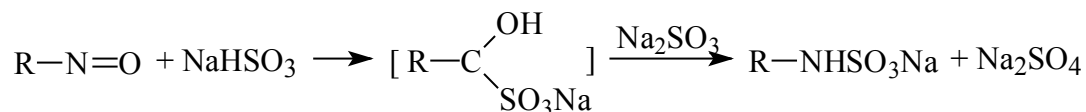


Схема восстановления 4-НАП бисульфитом-сульфитом натрия включает нуклеофильное присоединение бисульфит-аниона с последующим восстановлением производного гидроксилamina сульфитом или бисульфитом натрия:



Технологический процесс получения амидопирина включает следующие стадии:

- 1) Получение 4-НАП.
- 2) Получение 4-СААП.
- 3) Получение амидопирина технического.
- 4) Получение амидопирина фармакопейного.

Технологическая схема каждой из стадий рассматривается ниже.

- 1) Получение 4-НАП.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * приготовление раствора нитрита натрия в воде;
- * приготовление суспензии БСА в воде при (0-3)°C;

* нитрозирование путем постепенного слива раствора NaNO_2 при температуре (0-5) $^\circ\text{C}$. Окончание процесса контролируют по наличию избыточной азотистой кислоты (по йод-крахмальной бумаге). При необходимости добавляют соляную кислоту для поддержания кислой среды по "конго" или раствора NaNO_2 ;

* фильтрация осадка 4-НАП, промывка его водой.

Выход 4-НАП составляет 97% от теории в расчете на БСА.

2) Получение 4-СААП.

Восстановление нитрозогруппы 4-НАП может быть проведено различными методами (металлами - Fe, Zn в кислой среде), сероводородом, сульфидами металлов или аммония, каталитически - водородом над Pd, Pt катализаторами, бисульфитом натрия или его смесями с сульфитом натрия. Наиболее простым технологически и дешевым способом является последний, который и получил наибольшее распространение в промышленности. В то же время этот способ дает довольно большое количество отходов (сульфат- и сульфит-содержащие сточные воды), что является существенным недостатком.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

* приготовление сульфит-бисульфитной смеси в реакторе добавлением 45% NaOH к раствору бисульфита натрия (вместо едкого натра можно применять кальцинированную соду), охлаждение раствора до (18-22) $^\circ\text{C}$;

* загрузка вакуумом 4-НАП при температуре до (35-40) $^\circ\text{C}$ в течение 1-2 ч;

* восстановление (т.н. "холодное") при температуре до (35-42) $^\circ\text{C}$ в течение 3 ч (контролируют величину pH 5-6, содержание бисульфита и сульфита, а также 4-аминоантипирина);

* продолжение восстановления (т.н. "горячее" восстановление) при температуре до (68-72) $^\circ\text{C}$ в течение 1-2 ч. Контролируют величину pH 4,5-5, а также аналогично содержание сульфитов и 4-аминоантипирина;

* осветление массы углем при 55 $^\circ\text{C}$ в течение до 2 ч;

* фильтрация от угля и небольшого количества твердых побочных продуктов.

Маточный раствор натриевой соли 4-СААП передают на следующую стадию на десульфирование сульфаминогруппы.

Выход целевого продукта (по анализу) составляет до 96%.

Процесс восстановления можно вести в присутствии катализатора - $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,5% от веса 4-НАП), что сокращает время "холодного" восстановления, улучшает качество продукта и выход динатриевой соли 4-СААП в производстве анальгина, где водный раствор 4-СААП является исходным сырьем (см. получение анальгина).

Предложен и реализован на одном из заводов метод последовательного (раздельного) восстановления 4-НАП - сначала раствором бисульфита натрия (pH 3-4) при температуре до (35-37) $^\circ\text{C}$, затем раствором сульфита натрия (получают из бисульфита и едкого натра, pH 7-7,5) при температуре (58-60) $^\circ\text{C}$. Заканчивают процесс при (63-65) $^\circ\text{C}$. При такой технологии сокращается время восстановления и улучшается качество продукта за счет более быстрого связывания 4-НАП в начале процесса и уменьшения образования побочных продуктов.

3) Получение амидопирина технического.

Сначала ведут десульфирование сульфаминогруппы в кислой среде, затем образующийся 4-аминоантипирин метилируют по Эшвейлеру-Кларку формальдегидом и муравьиной кислотой. Амидопирин выделяют из раствора кальцинированной содой.

Важной особенностью примененного метода диметилирования аминогруппы формальдегидом и муравьиной кислотой является отсутствие побочных продуктов переметилирования, т.е. соединений типа четвертичных аммонийных солей.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * водный раствор 4-СААП частично нейтрализуют добавлением кальцинированной соды при (65-70)°С;
- * осторожно добавляют муравьиную кислоту (наблюдается вспенивание вследствие выделения CO₂ и SO₂), герметизируют реактор и ведут десульфирование при (78-82)°С, затем при (101-105)°С (давление до 0,2 МПа). При (103-106)°С начинают метилирование добавлением 37% раствора формальдегида в H₂O (давление до 0,25 МПа);
- * метилирование при (110-115)°С;
- * охлаждение до (95-98)°С, сброс давления, контроль кислотности и содержания остаточного 4-аминоантипирина;
- * последовательное двукратное осветление массы углем при (60-70)°С с отделением угля и смолообразных продуктов фильтрацией;
- * выделение амидопирина при (85-90)°С добавлением кальцинированной соды до рН 5,6-5,9;
- * отстаивание массы при (85-90)° с последующим отделением нижнего водносолевого слоя в сборник; промежуточный эмульсионный слой после отделения и кристаллизации загрязненного амидопирина возвращают на метилирование; основной плавл амидопирина в горячем виде сливают в термостатированные контейнеры и передают на перекристаллизацию.

Водносолевой слой обрабатывают для выделения дополнительного количества амидопирина по схеме - экстракция амидопирина дихлорэтаном; реэкстракция амидопирина из органического раствора 5-7% серной кислоты при (40-45)°С и удаление остатков дихлорэтана из водного кислого раствора эжекцией (отгонкой); выделение амидопирина технического из водного кислого раствора содой при (85-90)°С, как указано выше. Дихлорэтан регенерируют перегонкой.

Прямой выход технического амидопирина составляет более 85%, с учетом возвратов - до 88%.

4) Получение фармакопейного амидопирина.

Очистку технического амидопирина ведут двукратной перекристаллизацией из изопропилового спирта (с углем). На первой кристаллизации для растворения используют маточники от второй перекристаллизации. Маточники от первой перекристаллизации направляют на отгонку спирта (ИПС).

Получаемые при этом кубовые остатки накапливают, подкисляют в воде серной кислотой при (50-60)°С до рН 1,9-2 (переводят антипирин в сульфат), подсоединяют к раствору уголь с 1-ой и 2-ой перекристаллизации и после перемешивания уголь отфильтровывают. Кислый раствор сульфата амидопирина обрабатывают дихлорэтаном для экстракции нерастворимых в кислоте примесей. Очищенный кислый раствор передают на стадию выделения технического амидопирина (см. выше). Дихлорэтан регенерируют перегонкой.

Возможна и иная методика обработки кубовых остатков после отгонки ИПС - остаток кристаллизуют в ИПС после растворения и обработки углем. Осадок отделяют, накапливают и дважды перекристаллизуют из ИПС, получая дополнительное количество фармакопейного амидопирина. Такая методика обработки может экономить серную кислоту, ДХЭ и соду.

Прямой выход фармакопейного амидопирина составляет до 82%, однако с учетом обработки маточников выход достигает 95,24% от технического. Суммарный выход амидопирина по всей схеме в расчете на ФМП достигает 70% от теоретического.

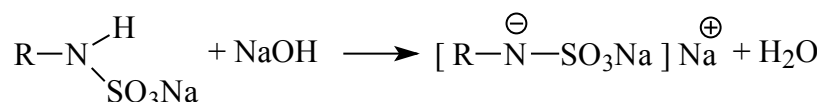
Следует отметить, что в последнее десятилетие во многих странах амидопирин в различных препаратах заменялся пропифеназоном. Производство последнего планировалось и в России, в связи с чем в конце 80-х г.г. производство амидопирина на ряде заводов

было остановлено или сокращено (в 1994 г. в АО "Пурин" - г. Анжеро-Судженск - производство амидопирина составило менее 50 т).

Одновременно в то же время ГАПУ и Минздрав бывшего СССР проводило оценку потребности в СССР в пропифеназоне на период 1990-95 г.г. с целью организации его производства, однако в связи с событиями 1991-92 г.г. эти планы не были реализованы.

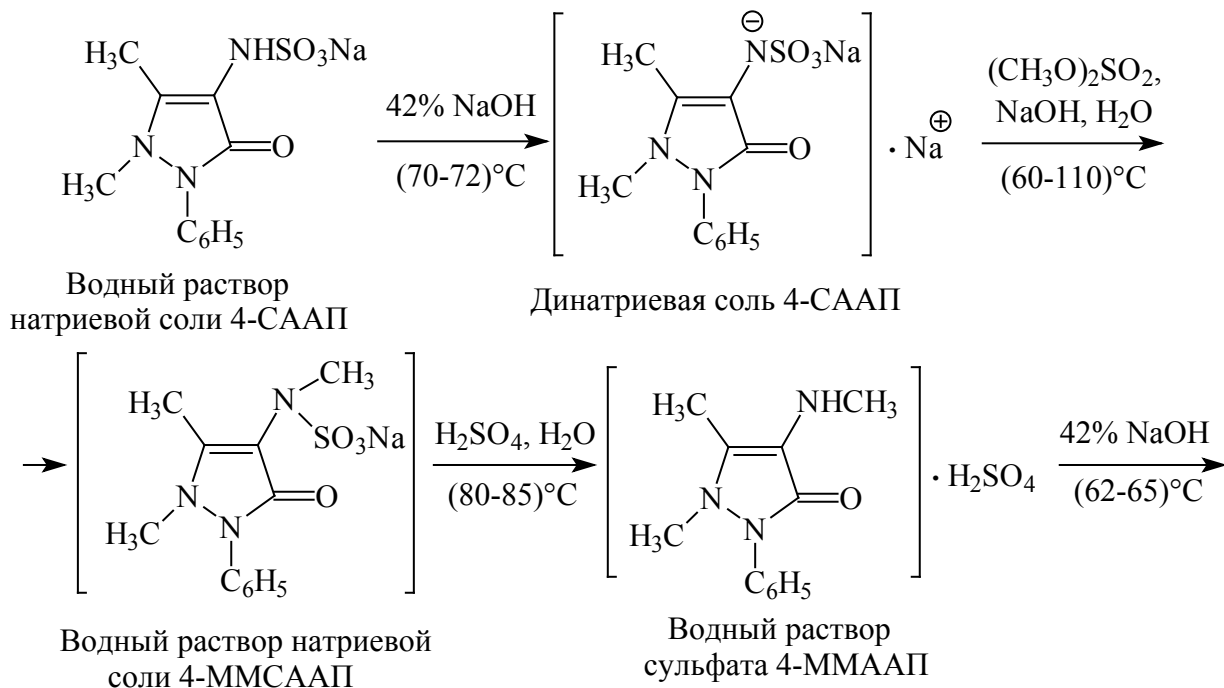
Получение анальгина

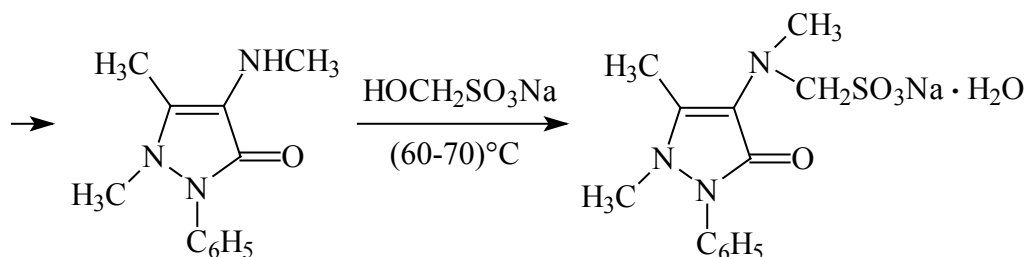
Как уже указывалось, получение анальгина ведут из водного раствора натриевой соли 4-СААП, который содержит большое количество сульфата натрия и сульфитов. Для выделения целевого продукта его переводят в плохо растворимый (в растворе NaOH) продукт - динатриевую соль 4-СААП, образующуюся за счет кислотных свойств N-H-группы в натриевой соли 4-СААП по схеме:



Динатриевую соль 4-СААП метилируют диметилсульфатом в щелочной среде. Образующуюся натриевую соль 4-монометил-сульфаминоантипирина (4-ММАСААП) десульфатируют с образованием сульфата 4-монометиламиноантипирина (4-ММААП). Из последнего выделяют основание 4-монометиламиноантипирина, которое сульфометилируют по метиламиногруппе формальдегид-бисульфитной смесью (оксиметансульфонатом натрия).

Химическая схема производства анальгина представлена ниже:

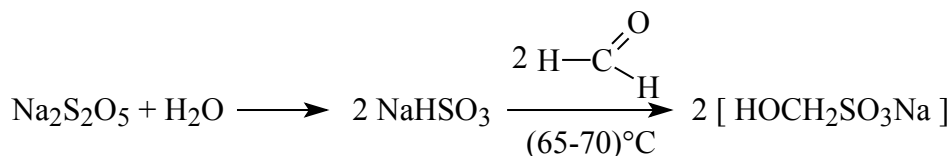




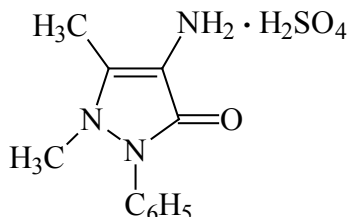
Основание 4-ММААП

Анальгин

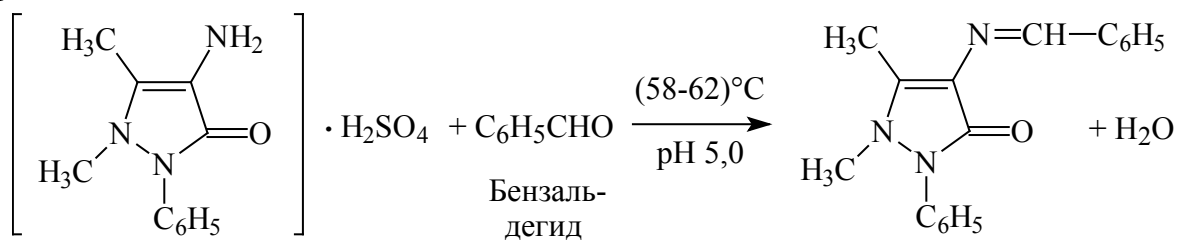
Химическая схема получения формальдегид-бисульфитной смеси (оксиметансульфоната натрия):



На стадии метилирования за счет неполноты реакции в растворе остается некоторое количество динатриевой соли 4-СААП, которая в результате десульфирования образует побочный продукт - сульфат 4-аминоантипирина:



Присутствие последнего приведет к ухудшению качества анальгина за счет образования на следующих стадиях побочных продуктов - 4-аминоантипирина (4-ААП) и его N-сульфометильного производного. Поэтому до выделения основания 4-ММААП побочный 4-аминоантипирин осаждают при pH 5,0 в виде основания Шиффа (4-бензилиденаминоантипирин) реакцией с бензальдегидом и после охлаждения отделяют фильтрацией:



Сульфат 4-ААП

4-Бензилиденаминоантипирин (4-БААП)

Осадок 4-бензилиденаминоантипирин накапливают и перерабатывают в анальгин по другой схеме, которая будет рассмотрена позже.

С учетом изложенного, производство анальгина состоит из следующих стадий:

- 1) Получение динатриевой соли 4-СААП;
- 2) Получение натриевой соли 4-ММСААП;
- 3) Получение сульфата 4-ММААП;
- 4) Получение основания 4-ММААП;
- 5) Получение анальгина.

Ниже приводится технологическая схема каждой из стадий производства:

- 1) Получение динатриевой соли 4-СААП.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * осаждение динатриевой соли 4-СААП при (70-72)°С с добавлением избытка 42% NaOH (до концентрации 120-125 г/л);
- * фуговка динатриевой соли 4-СААП и тщательный отжим от маточника при температуре (45-48)°С. При более низких температурах происходит соосаждение кристаллогидрата сульфата натрия ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), что резко замедляет фильтрацию и затрудняет последующую промывку осадка от маточника;
- * тщательная промывка осадка на центрифуге 85% ИПС от маточника и щелочи. Щелочной маточник, содержащий значительное количество динатриевой соли 4-СААП в растворенном виде, направляют на специальную переработку с целью утилизации целевого продукта.

2) Получение натриевой соли 4-ММСААП.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * растворение динатриевой соли 4-СААП в водном растворе едкого натра при 60°С (рН более 8);
- * метилирование путем добавления диметилсульфата при температуре от 60°С до (107-110)°С и рН 8-10. Для поддержания рН в реактор периодически или непрерывно подают дополнительное количество раствора едкого натра, одновременно отгоняя часть воды для поддержания постоянного уровня заполнения реактора. Процесс заканчивают выдержкой массы при (107-110)°С. Затем массу охлаждают до 90°С;
- * разложение избытка диметилсульфата добавлением 25% водного аммиака. Полученный водный раствор натриевой соли 4-ММСААП передают на десульфирование.

3) Получение сульфата 4-ММААП.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * подкисление массы серной кислотой (рН менее 1,5) и гидролиз (десульфирование) сульфаминогруппы нагреванием при (80-85)°С;
- * охлаждение до 60°С и частичная нейтрализация массы 42% NaOH до рН 4-4,5;
- * осветление массы углем и обработкой небольшим количеством цинкового порошка (для восстановления следовых количеств примеси - 4-нитрозоантипирина до 4-аминоантипирина) с последующей фильтрацией массы от угля и цинкового шлама;
- * осаждением бензальдегидом 4-аминоантипирина в виде основания Шиффа (4-БААП) при (58-62)°С и рН около 5;
- * фильтрация основания Шиффа (4-БААП). Полученный водный раствор сульфата 4-ММААП передают на выделение основания.

4) Получение основания 4-ММААП.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * нейтрализация добавлением 42% NaOH при (62-65)°С до рН 7;
- * отделение расплавленного 4-ММААП ("масла") в обогреваемой делительной воронке и передача его по обогреваемой линии на сульфометилирование (получение анальгина).

Выход 4-ММААП составляет до (76-78)% на натриевую соль 4-СААП.

5) Получение анальгина.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * получение формальдегид-бисульфитной смеси - к раствору пиросульфита натрия в воде при (65-70)°С добавляют 30% формалин (до рН 8-8,2). Раствор обрабатывают углем и после отделения угля и доведения рН раствора до 7,0 (серной кислотой) передают на сульфометилирование;

- * сульфометилирование путем слива формальдегид-бисульфитной смеси (раствора оксиметансульфоната натрия) на расплав 4-ММААП при перемешивании и температуре (60-70)°С с последующей выдержкой при этой температуре в течение 1,5-2 часов;
- * растворение в массе хлористого натрия при (60-70)°С для последующего "высаливания" анальгина при перекристаллизации;
- * осветление горячего раствора углем с фильтрацией угля на обогреваемом друк-фильтре при (85-90)°С;
- * кристаллизация анальгина в режиме самоохлаждения (до 50°С), а затем при охлаждении рассолом до (10-13)°С;
- * фуговка анальгина, промывка осадка 88-90% ИПС;
- * сушка анальгина в токе горячего воздуха при (60-65)°С или в вакуум-барабанной сушилке.

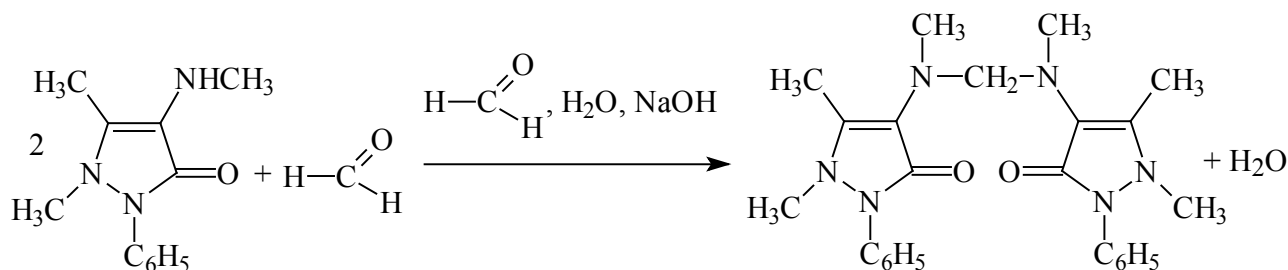
Важным резервом повышения эффективности производства анальгина является переработка ряда маточников. Водносолевой маточник частично упаривают и кристаллизуют дополнительное количество анальгина. Аналогично, спиртовые промывки также упаривают и кристаллизуют анальгин. Выделенный дополнительно анальгин очищают перекристаллизацией из водного раствора хлористого натрия (с осветлением углем).

Таким образом получают фармакопейный анальгин. Выход его (с учетом переработки всех маточных растворов) на 4-ММААП составляет до 84-86%; на 4-нитрозоантипирин - до 62%; на БСА - до 60-61%.

Анальгин для инъекций получают перекристаллизацией анальгина из 65% ИПС в присутствии небольшого количества муравьиной кислоты, с осветлением углем. Растворение ведут при (60-65)°С, осветление - при (80-85)°С. Фильтрацию от угля проводят на обогреваемом друк-фильтре под азотом. Кристаллизуют продукт в режиме самоохлаждения до 50°С, затем при охлаждении рассолом до (8-10)°С. Продукт отфуговывают, промывают 88% ИПС; затем делают "замачивание" в 88% ИПС и вновь отжимают на центрифуге. При положительном анализе на соответствие требованиям фармакопеи анальгин выгружают, сушат в вакуум-сушилке при (65-70)°С.

Спиртовые маточники и промывной спирт собирают, направляют на регенерацию ИПС отгонкой (собирают фракции концентрацией 85-87%, 75-80%, менее 75%; последнюю фракцию передают на сушку и укрепление, остальные используют вновь в производстве инъекционного и фармакопейного анальгина на промывки и растворение). Оставшийся после отгонки основного количества спирта концентрат осветляют углем, кристаллизуют и выделяют технический анальгин. Перекристаллизацией его из раствора хлористого натрия получают фармакопейный продукт, а из 65% ИПС - анальгин для инъекций. Утилизация маточников стадии инъекционного анальгина позволяет увеличить выход фармакопейного продукта на 1,5% от теории, анальгина для инъекций - на 1,5-1,6% от теории.

Как уже указывалось, маточники после отделения "масла" основания 4-ММААП, содержащие до 27-30% сульфата аммония, используют вместо воды для разбавления массы после метилирования ФМП с целью высаливания БСА. Однако те же маточники содержат также до 5 г/л основания 4-ММААП. С целью извлечения последнего предложено осаждать его взаимодействием с 30% формалином в виде труднорастворимого метиленис-(4-монометиламиноантипирин) по схеме:

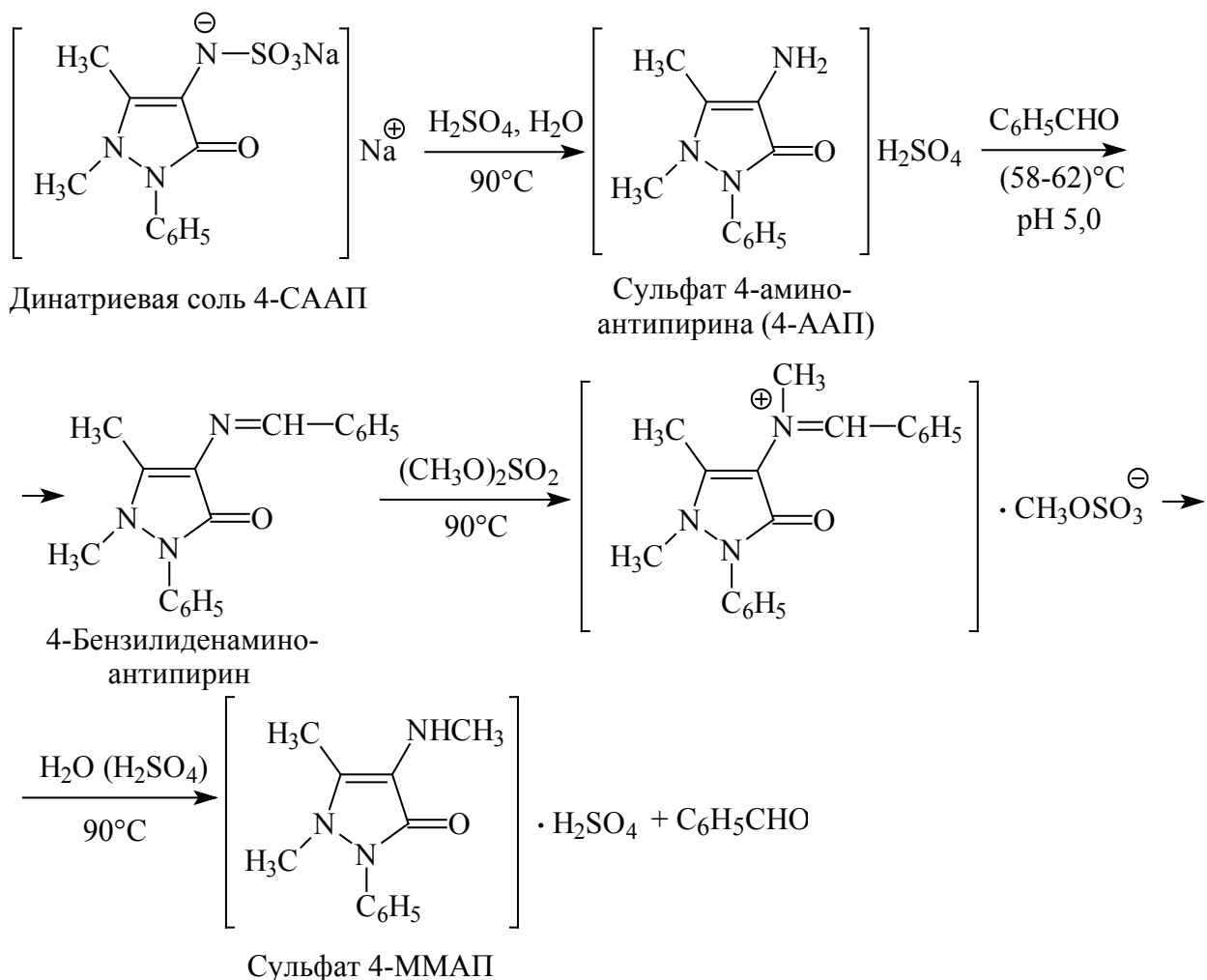


Осаждение вели добавлением небольшого количества 30% формалина, pH регулировали добавлением водного раствора едкого натра. Остаточное содержание свободного основания 4-ММААП составило 1-1,5 г/л. Осадок метилен-бис-(4-ММААП) отфиговывали, промывали водой. Выход его достигал (70-80)% от содержащегося в маточнике.

После накопления метилен-бис-(4-ММААП) перерабатывали в 4-ММААП кислотным гидролизом водной серной кислотой при нагревании с последующим выделением основания 4-ММААП подщелачиванием. По другому варианту возможна непосредственная переработка метилен-бис-(4-ММААП) в аналгин взаимодействием с водным раствором формальдегид-бисульфитной смеси при нагревании.

Утилизация щелочного маточного раствора стадии динатриевой соли 4-сульфаминоантипирина является важнейшим резервом повышения эффективности производства аналгина.

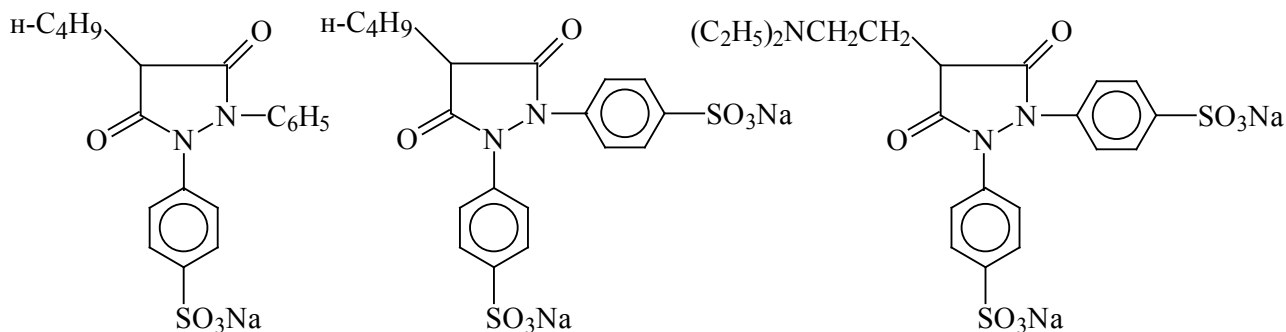
Указанный маточный раствор содержит большое количество растворенной динатриевой соли 4-СААП, которую утилизируют переработкой по специальной схеме, химизм которой приведен ниже:



Как видно из схемы, динатриевую соль 4-СААП десульфировать нагреванием в кислой среде, полученный 4-ААП осаждают при pH 5,0 в виде основания Шиффа бензальдегидом. Далее 4-БААП метилируют по азоту азометиновой связи диметилсульфатом с образованием четвертичного производного, которое гидролизуют нагреванием в кислой среде до сульфата 4-монометиламиноантипирина с возвратом последнего после подщелачивания в производство анальгина. Выделяющийся побочный бензальдегид отгоняют с водяным паром. При совместном производстве анальгина и амидопирина часть промежуточного сульфата 4-ААП может направляться в производство амидопирина (на "усреднение" формиата 4-ААП) на стадию метилирования формиата 4-ААП. Это еще раз подчеркивает тесную взаимосвязь этих производств.

Получение бутадиона

Синтезированный в 1946 г. бутадион (фенилбутазон) явился родоначальником большой группы препаратов ряда пиразолидин-3,5-диона, многие из которых были синтезированы и исследованы в СПХФА: например, сульфобутадион, дисульфобутадион (А.М.Халецкий, Б.Л.Молдавер и др.), сульфадэтамедион (Э.Э.Громова и др.), строение которых показано ниже:



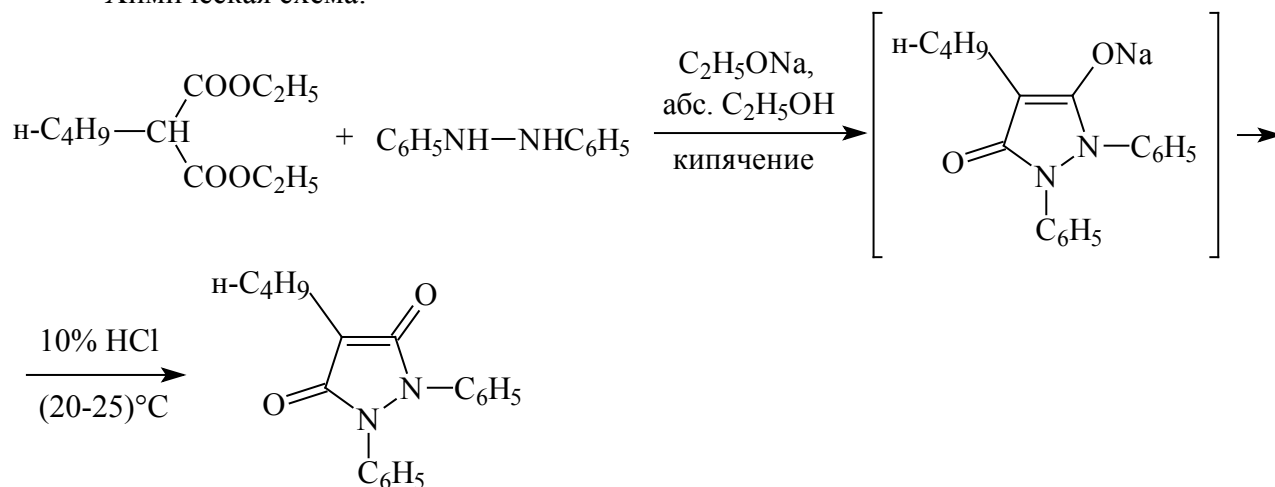
Сульфобутадион

Дисульфобутадион

Сульфадэтамедион

Бутадион - 1,2-дифенил-4-(н-бутил)-пиразолидин-3,5-дион получают конденсацией соответствующего диэтилового эфира н-бутилмалоновой кислоты с симметричным дифенилгидразином (гидразобензолом) в абс. этаноле в присутствии этилата натрия, т.е. методом, аналогичным получению производных барбитуровой кислоты конденсацией малоновых эфиров с мочевиной.

Химическая схема:



Диэтиловый эфир н-бутилмалоновой кислоты получают из малонового эфира С-алкилированием н-бутилбромидом известным методом, рассмотренным, например, при изучении методов синтеза 5,5-диалкилбарбитуровых кислот.

Технологическая схема включает следующие основные операции:

- * загрузка реагентов - 1,2-дифенилгидразина, н-бутилмалонового эфира, спиртового раствора этилата натрия и абс. этанола;
- * конденсация при кипячении массы с отгонкой выделяющегося спирта в течение 5 часов;
- * отгонка остатка спирта под вакуумом;
- * растворение натриевой соли бутадиона в воде;
- * экстракция 1,2-дихлорэтаном непрореагировавших исходных продуктов и побочного продукта окисления бутадиона - 4-гидрокси-бутадиона;
- * осветление водного раствора углем и фильтрация от угля;
- * выделение технического бутадиона подкислением 10% соляной кислотой при (20-25)°С до кислой реакции по конго;
- * фильтрация технического бутадиона, промывка водой, затем тщательная промывка спиртом;
- * получение фармакопейного продукта перекристаллизацией из этанола, с обработкой углем по типовой схеме;
- * из спиртовых маточников утилизацией получают дополнительное количество продукта.

Выход бутадиона достигает 65-68% от теории, считая на н-бутилмалоновый эфир.

Альтернативные методы, заключающиеся в конденсации гидразобензола и малонового эфира с образованием 1,2-дифенил-пиразолидин-3,5-диона с последующим бутилированием последнего бромистым бутилом в водном растворе едкого натра или восстановительным бутилированием н-масляным альдегидом в условиях гидрирования в спирте в присутствии катализатора (платины на угле) дают худшие результаты или оказываются слишком сложными для промышленного применения.