

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Общая характеристика

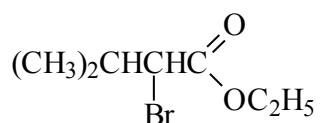
К седативным средствам относятся лекарственные вещества легкого успокаивающего действия на ЦНС. Они усиливают процессы торможения или понижают процессы возбуждения, оказывая регулирующее влияние на функции ЦНС. В обычных дозах они не вызывают состояние наркоза или сна, но облегчают наступление естественного сна и усиливают его, потенцируют действие наркотических, снотворных и других нейротропных препаратов. Наряду с нейролептическими, транквилизирующими, ноотропными средствами, которые будут рассмотрены выше, седативные средства составляют обширную группу так называемых психотропных (или нейротропных) лекарственных средств.

Как отмечалось выше, седативное (успокаивающее) действие проявляют и снотворные средства в малых дозах. В целом, седативное действие проявляют вещества различной химической природы, в том числе и неорганические, в частности, бромистые соли (натрия бромид, калия бромид, кальция бромид). Бромиды, одни из старейших лекарственных веществ, и в настоящее время входят в состав ряда микстур успокаивающего действия, применяемых при неврастении, истерии, неврозах, раздражительности, бессоннице, гипертонии, эпилепсии.

Широко применяются комбинированные (комплексные) седативные препараты, в частности, корвалол, валокордин и их аналоги, содержащие как синтетические лекарственные субстанции, так и компоненты растительного происхождения.

Корвалол - комбинированный препарат, включающий следующие компоненты:

- этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты - около 2%



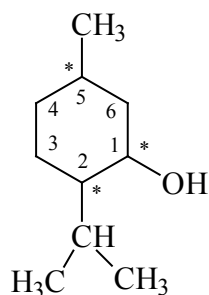
- фенобарбитал - 1,82%;
- натр едкий (для перевода фенобарбитала в натриевую соль) - около 3%;
- масло мяты перечной - 0,14%;
- спирт и вода - до 100%.

Валокордин (выпускается в Германии) практически идентичен по составу, но дополнительно содержит 0,02% масла хмеля.

Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты оказывает седативное и спазмолитическое (расслабляющее гладкую мускулатуру и кровеносные сосуды) действие, фенобарбитал в малых дозах - легкое седативное и сосудорасширяющее действие, а мятное масло - рефлекторный сосудорасширяющий и спазмолитический эффект.

Благодаря такому составу, корвалол применяют также при гипертонии, спазмах коронарных сосудов, тахикардии, спазмах кишечника.

Основным действующим веществом масла мятного, получаемого из листьев и соцветий мяты перечной, является природный левовращающий *l*-ментол, имеющий следующую структуру:

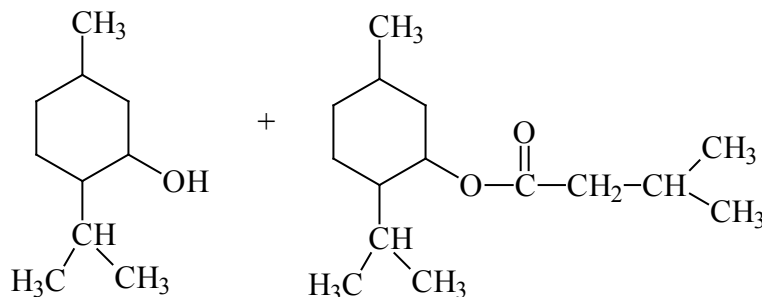


l-2-изопропил-5-метил-циклогексанол-1

Благодаря наличию трех асимметрических атомов углерода (отмечены звездочкой), синтетический ментол может существовать в виде восьми оптических изомеров и четырех рацематов - *d,l*-ментол, *d,l*-неоментол, *d,l*-изоментол и *d,l*-неоизоментол. Во всех из них циклогексановое кольцо имеет конформацию "кресло". Стереохимия в значительной степени усложняет технологию получения синтетического *d,l*-ментола вследствие необходимости его очистки от других оптических изомеров.

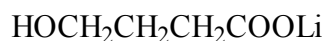
Потребность в ментоле, в том числе рацемическом, велика, т.к. он входит в состав многочисленных комбинированных препаратов, раздражающих нервные окончания, на основе масла мяты перечной или настоя из ее листьев, самого ментола (бороментол, пектусин, меновазин, гевкамен, камфомен, интакамф, эфкамон, валидол).

Для нас интересен, например, валидол - 25-30% раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты:



Валидол оказывает успокаивающее влияние на ЦНС, умеренное рефлекторное сосудорасширяющее действие, и широко применяется при неврозах, истерии, укачивании и легких приступах стенокардии. Получают его химическим синтезом.

Из других органических препаратов, проявляющих заметное седативное действие, отметим созданный в 1982 г. в НИИ фармакологии АМН оксибутират, являющийся литиевым аналогом ноотропного средства - натрия оксибутирата:



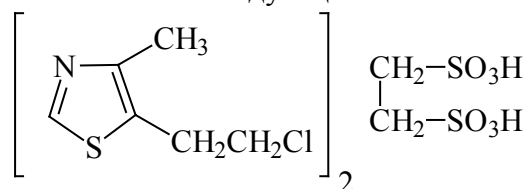
Лития γ -оксибутират

Это лекарственное средство сочетает седативное, снотворное и наркотическое действие γ -оксимасляной кислоты (ГАМК) и сильное нейролептическое (сильное успокаивающее и антипсихотическое) действие ионов лития (подобно действию лития карбоната). Отличается малой токсичностью и применяется для лечения психопатий и неврозов гипоманиакальных и маниакальных состояний и профилактики приступов аффективных расстройств, а также в качестве эффективного и безвредного средства для поддерживающей терапии больных алкоголизмом в состоянии ремиссии.

Обычно лития оксибутират относят к подгруппе антидепрессантов.

Особо отметим интересный седативный препарат гемитиамин, ресинтез и многочисленные исследования которого в течение многих лет осуществляются на кафедре химической технологии лекарственных веществ и витаминов СПХФА.

Строение гемитиамина следующее:



1,2-этандисульфонат 4-метил-5-(2-хлорэтил)тиазола

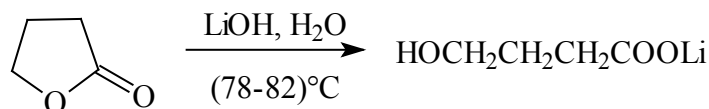
Гемитиамин проявляет выраженное седативное, антиконвульсивное и антидепрессивное действие, подавляет влечение к алкоголю у алкоголиков. Применяется при бессоннице, беспокойстве, для премедикации к наркозу.

Гемитиамин проходит вторую фазу клинических испытаний. Разработаны лабораторный и опытно-промышленный регламенты его производства.

Промышленный синтез отдельных представителей

Получение лития оксибутирата

Лития γ -оксибутират получают щелочным гидролизом товарного γ -бутиролактона в дистиллированной воде в присутствии стехиометрического количества гидроксида лития (марки х.ч.) по схеме:

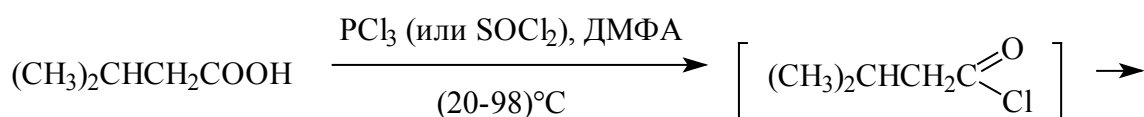


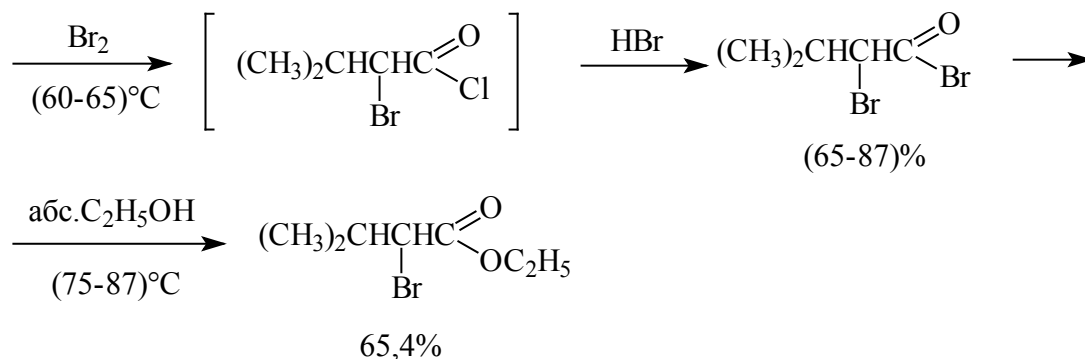
Процесс ведут при температуре $(78-82)^\circ\text{C}$ в аппарате с обратным теплообменником путем постепенного добавления из мерника γ -бутиролактона к суспензии щелочного реагента в дистиллированной воде, с последующей выдержкой до исчезновения щелочной реакции по фенолфталеиновой индикаторной бумажке (конечная величина pH 6,0-7,5). Далее массу при необходимости осветляют активированным углем, фильтруют от угля через прогретый друк-фильтр. Продукт высаживают изопропиловым спиртом и кристаллизуют в кристаллизаторе при охлаждении рассолом до $(3-5)^\circ\text{C}$. Продукт отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат под вакуумом при $(50-55)^\circ\text{C}$. Выход достигает 65-70%.

Известен процесс гидролиза γ -бутиролактона карбонатом лития в водном этаноле при кипении массы.

Получение этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты

Из ряда возможных методов производства этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты на практике применяется ряд вариантов следующей химической схемы, исходя из изовалериановой кислоты:





Все процессы ведут в сухой аппаратуре. Получение хлорангидрида изовалериановой кислоты ведут в присутствии катализатора - диметилформамида (ДМФА) путем осторожного добавления PCl_3 при начальной температуре 20°C , при этом наблюдается рост температуры до $(92-98)^{\circ}\text{C}$, по достижении которой массу выдерживают в течение 7 часов. После охлаждения до $(60-70)^{\circ}\text{C}$ и отстаивания отделяют нижний слой фосфористой кислоты (H_3PO_3). Затем постепенно начинают прилив брома, поддерживая температуру в пределах $(60-65)^{\circ}\text{C}$. Общее время бромирования - до 24 часов. Образующийся первоначально "хлорангидрид" за счет реакции нуклеофильного замещения хлора при взаимодействии с выделяющимся бромоводородом превращается в бромангидрид α -бромизовалериановой кислоты ("дибромид"). Реакционную массу нагревают затем до $(92-98)^{\circ}\text{C}$ для десорбции хлороводорода (с примесями бромоводорода) и остатков брома, которые, как и побочно выделяющийся на стадии хлорирования изовалериановой кислоты хлороводород, улавливают после теплообменника в системе абсорберов, орошаемых водой, или в щелочной ловушке, заполненной раствором едкого натра и сульфита натрия. Выход "дибромид" в среднем $(85-87)\%$ на исходную изовалериановую кислоту, однако часто наблюдается снижение его из-за сложности технологии, нарушения сухости аппаратуры, режимов добавления брома и др. причин.

Ацилирование этанола ведут после добавления абсолютного спирта с последующим кипячением в аппарате с обратным теплообменником в течение 1,5 часа. Бромоводород поглощают как указано выше.

Затем отгоняют избыток спирта, конец отгонки ведут вод вакуумом. Технический продукт нейтрализуют промывкой 2% раствором едкого натра или раствором бикарбоната натрия, затем промывают водой. Очистку ведут путем фракционирования под вакуумом (остаточное давление 20-40 мм рт. ст.), собирая основную (вторую) фракцию при температуре в парах в пределах $(85-116)^{\circ}\text{C}$, с плотностью 1276-1283 $\text{кг}/\text{см}^3$ и массовой долей основного вещества не менее 98%. Выход - 65,4% на "дибромид" или 55,6% на изовалериановую кислоту.

Основными недостатками этого метода являются низкие выходы, длительное время бромирования с добавлением брома в течение всего процесса, нестабильность выхода и качества продукта.

Использование для получения хлорангидрида хлористого тионила в присутствии ДМФА несколько упрощает технологию, однако также требует утилизации отходов SO_2 , HCl , остатков брома после бромирования и удаления избытка хлористого тионила путем его отгонки. Однако последнее необязательно при условии контроля остаточного количества хлористого тионила (не более 40-60 г/л). По этому варианту хлорирование ведут в интервале температур $(50-92)^{\circ}\text{C}$. Бромируют подачей брома при $(50-60)^{\circ}\text{C}$ с последующим нагревом до $(90-92)^{\circ}\text{C}$ и соответствующей выдержкой. Остатки брома удаляют подачей азота. Массу охлаждают до 20°C и определяют конец бромирования методом ГЖХ. Технический "дибромид" передают на ацилирование этанола, а реактор отмывают от смолистых осадков побочных продуктов (в основном соответствующий "дибромид" изомерной

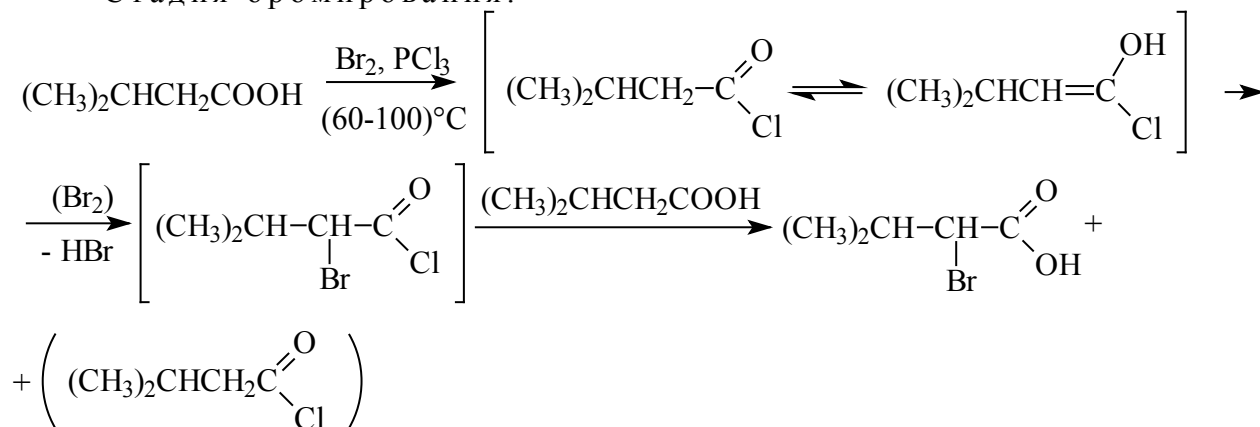
метилэтилуксусной кислоты, всегда присутствующей в изовалериановой кислоте, а также соответствующие α -бромзамещенные карбоновые кислоты) горячей и затем кипящей водой.

Ацилирование абс. этанола ведут добавлением к нему технического "дибромид" при $(70-72)^\circ\text{C}$ с выдержкой в течение 4-х часов. Массу фильтруют от нерастворимых примесей через патронный фильтр, промывают водой и 5% раствором двууглекислого натрия до pH 6-7.

Органический слой сушат азеотропно бензолом под вакуумом при $(72-76)^\circ\text{C}$ до остаточной влаги не более 0,5%. Сухой продукт фракционируют под вакуумом: основную фракцию собирают в интервале температуры (в парах) от $(72-74)^\circ\text{C}$ до достижения температуры в кубе $(100-102)^\circ\text{C}$. Предгоны собирают и разгоняют повторно. Готовый продукт фильтруют через нутч-фильтр с угольной подушкой. Выход целевого продукта выше, чем в описанном выше варианте, и превышает 62%, считая на изовалериановую кислоту.

Возможно, более перспективной и, несомненно, более простой является другая химическая схема, являющаяся видоизмененным классическим методом Зелинского на стадии бромирования непосредственно изовалериановой кислоты с получением α -бромизовалериановой кислоты (с примесью небольших количеств ее бромангидрида). По этому методу бромирование изовалериановой кислоты ведут бромом в присутствии каталитических количеств PCl_3 при температуре $(60-100)^\circ\text{C}$, а образовавшуюся техническую α -бромизовалериановую кислоту этерифицируют избытком абс. этанола в присутствии, например, п-толуолсульфокислоты (п-ТСК). Химическая схема показана ниже:

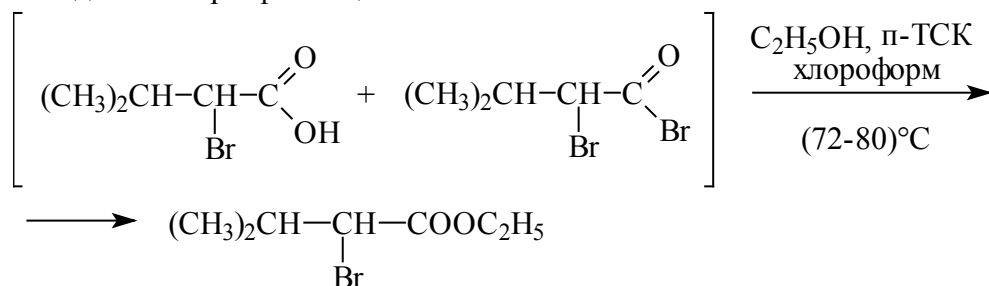
Стадия бромирования.



хлорангидрид изовалериановой кислоты в новый цикл на бромирование

После полного израсходования изовалериановой кислоты промежуточный хлорангидрид α -бромизовалериановой кислоты превращается реакцией с бромоводородом в уже известный "дибромид".

Стадия этерификации.



Этерификация ведется в присутствии хлороформа с азеотропной отгонкой реакционной воды в виде тройной азеотропной смеси (H_2O - 3,5%, хлороформ - 92,5%, этанол - 4%).

Процесс бромирования ведут в аппарате с обратным теплообменником путем одновременного добавления к изовалериановой кислоте всего брома и последующего постепенного слива небольшого количества PCl_3 и нагрева массы сначала до $(60-65)^\circ\text{C}$, затем до $(70-80)^\circ\text{C}$ в течение (суммарно) до 10 часов. Далее массу нагревают до $(98-100)^\circ\text{C}$ и выдерживают 1,5 часа, затем переключают обратный теплообменник на абсорбер (колонну) поглощения абгазов и при $(98-100)^\circ\text{C}$ удаляют остатки бромоводорода и брома в течение до 4-х часов. Массу охлаждают до $(20-25)^\circ\text{C}$, отбирают пробу и анализируют в цеховой лаборатории (массовая доля основного вещества (98-99)%, плотность $(1540-1580)$ кг/м³). Выход технической α -бромизовалериановой кислоты составляет (98-100)%.

Процесс этерификации ведут при перемешивании в реакторе, снабженном теплообменником с рассольным охлаждением, скоммуницированным с водоотделителем (флорентиной), в течение не менее 6 часов. В реактор загружают основные реагенты, хлороформ, затем небольшое количество катализатора - п-ТСК, доводят до кипения - $(75-80)^\circ\text{C}$ и далее ведут процесс этерификации до прекращения увеличения количества воды в верхнем слое в водоотделителе (вода с частью спирта и этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты собирается сверху, а хлороформ со спиртом и частью влаги – внизу водоотделителя). Хлороформенный слой возвращают в реактор. После окончания этерификации полностью отгоняют из реактора спиртово-хлороформенную смесь в отдельный сборник. Смесь сушат безводным сернокислым кальцием и возвращают в цикл.

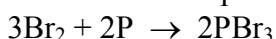
Остаток технического этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты охлаждают до $(20-25)^\circ\text{C}$, затем промывают и очищают как было указано выше для первого метода.

Выход технического продукта 82,5%, очищенного - 63,6% от теории, считая на изовалериановую кислоту, что на 8% выше, чем в первом методе и несколько выше, чем во втором.

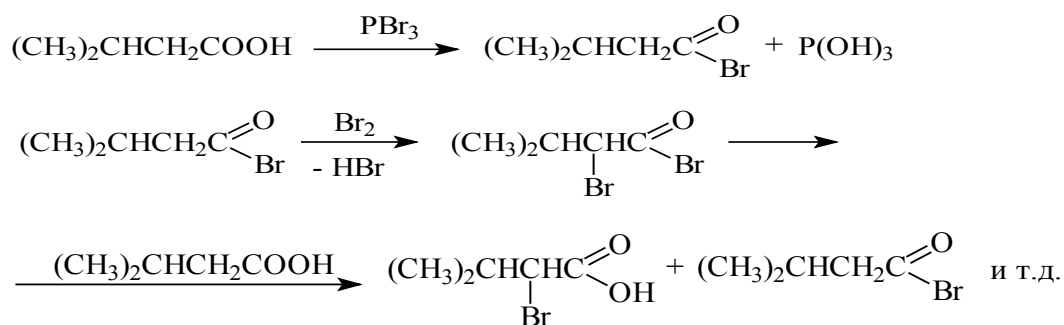
Как видно, данный метод двухстадиен (исключается стадия хлорирования), имеет меньшую длительность цикла, позволяет единовременную загрузку брома на бромирование, отличается более высоким выходом, стабильностью и качеством целевого продукта.

В целом же, последний метод технологически довольно сложен.

Известно, что классический метод бромирования алифатических карбоновых кислот бромом по методу Зелинского можно также вести в присутствии каталитических количеств PBr_3 или, еще лучше, красного фосфора. Сущность этого варианта заключается в образовании сначала трехбромистого фосфора по реакции:



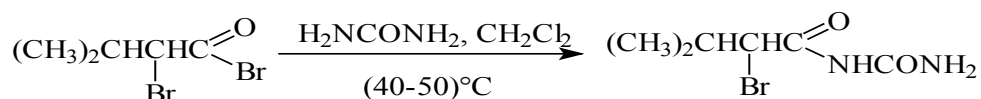
Последний превращает изовалериановую кислоту в бромангидрид, который, в отличие от неактивной в реакции бромирования карбоновой кислоты, легко бромруется в α -положение:



Таким образом, конечными продуктами процесса являются α -бромизовалериановая кислота и ее бромангидрид – "дибромид", образующийся в количестве, пропорциональном загруженному красному фосфору. Побочными продуктами являются бромоводород и фосфористая кислота. Интересно, что классическому определению катализаторов в этом и подобных методах бромирования карбоновых кислот более соответствуют "дибромид" или бромангидрид карбоновой кислоты, нежели первоначально добавляемый красный фосфор (или PCl_3 , SOCl_2 , PBr_3).

Полученную после бромирования реакцию массу после удаления остатков брома и бромоводорода этерифицируют абс. этанолом при нагревании в присутствии, например, серной кислоты. Выходы на бромировании обычно составляют 70-80% от теории, после этерификации - достигают 64-65%, считая на карбоновую кислоту. Последний метод является, пожалуй, наиболее простым и также нашел применение в промышленности.

Следует, однако, отметить, что первый и второй способы получения этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты позволяют легко организовать комплексное производство этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты и снотворного средства бромизовала, промышленный способ получения которого заключается в ацилировании мочевины предварительно полученным "дибромидом" в среде органических растворителей, например, в метилхлориде при нагревании до 40-50°C по схеме:



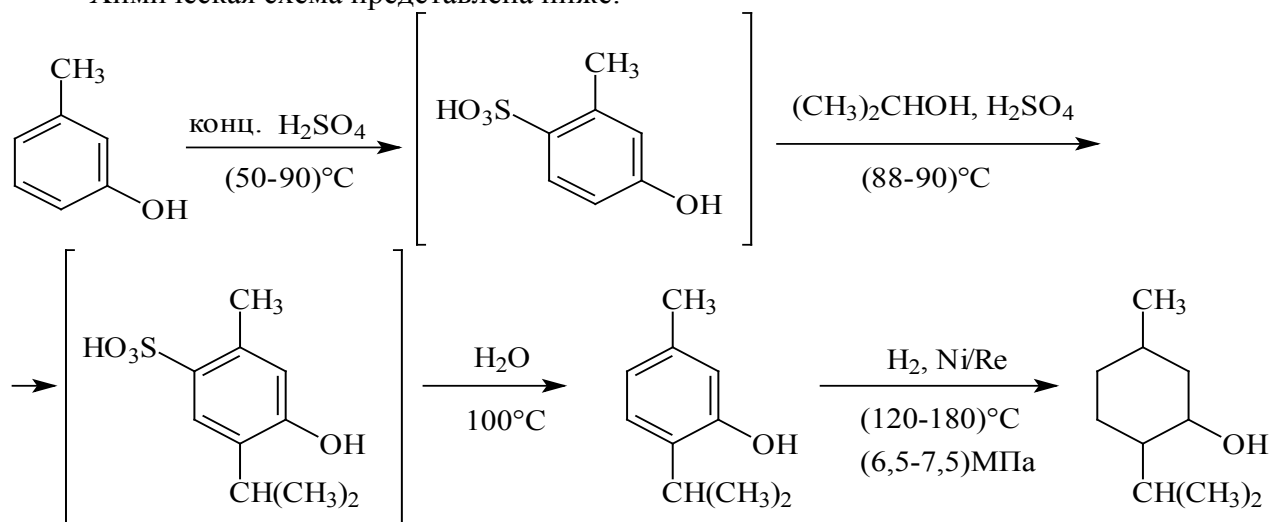
После отгонки растворителя продукт кристаллизуют из теплой воды, отфильтровывают, промывают 10% раствором кальцинированной соды, водой и изопропанолом и затем перекристаллизовывают из 88% изопропанола. Выход на "дибромид" около 65%.

Последний метод этого преимущества лишен.

Получение синтетического *d,l*-ментола

Синтетический *d,l*-ментол получают из товарного *m*-крезола через промежуточный тимол - 2-изопропил-5-метилфенол, который имеет и большое самостоятельное применение в качестве антисептического и антимикробного средства, антигельминтного, а также местноанестезирующего средства для обезболивания дентина в стоматологии. Кроме того, он широко применяется в качестве консерванта в медицинской промышленности, в частности, в производстве вакцин и сывороток. Тимол далее восстанавливают в смесь изомеров ментола, которую разделяют на изомеры.

Химическая схема представлена ниже:



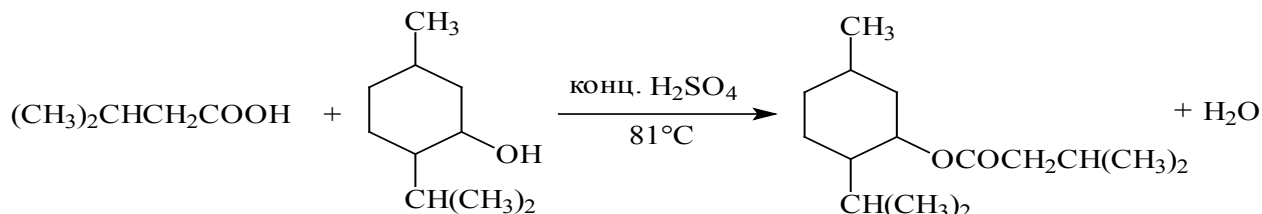
На первой стадии *m*-крезол сульфировуют нагреванием до 90°C с конц. серной кислотой с целью блокирования орто-замещения на стадии алкилирования. К полученному раствору *m*-крезол-4-сульфоокислоты добавляют изопропиловый спирт и ведут алкилирование при температуре около 90°C; массу разбавляют водой и ведут десульфирование полученной сульфоокислоты при 100°C. После охлаждения до (30-75)°C, отстаивания и отделения нижнего слоя серной кислоты (около 50% концентрации) верхний слой тимолового масла тщательно отмывают от кислоты и *m*-крезола 25% раствором кальцинированной соды. Промытое тимоловое масло подвергают фракционированной вакуумной ректификации (на колонне эффективностью 25-30 теоретических тарелок), отделяя последовательно воду, *m*-крезол, смесь *m*-крезола и тимола, и основную фракцию тимола. Последнюю кристаллизуют при (5-8)°C и отфильтровывают кристаллический тимол с $T_{пл}=45-50^{\circ}\text{C}$.

Гидрирование тимола ведут в расплаве при температуре от 120°C до (170-180)°C в автоклаве под давлением водорода (6,5-7,5) МПа, в течение до 25-30 часов. В качестве катализатора применяют скелетный никелевый катализатор (никель Ренея). По окончании процесса массу частично охлаждают и фильтруют от катализатора на друк-фильтре.

Ментол очищают глубоковакуумной ректификацией (остаточное давление 10-15 мм рт. ст.) на колоннах эффективностью 40-50 теоретических тарелок. Конечная температура в кубе колонны (130-135)°C. Очистка проводится от основных примесей - изоментола, неоментола и неоизоментола. Основную фракцию *d,l*-ментола затем кристаллизуют при (5-8)°C, отфуговывают и получают товарный продукт с $T_{пл}=28-32^{\circ}\text{C}$. Выход *d,l*-ментола достигает 55% от теории, считая на *m*-крезол.

Получение валидола

Валидол получают прямой этерификацией изовалериановой кислоты *l*-ментолом в присутствии серной кислоты при нагревании по схеме:



Процесс ведут в реакторе-этерификаторе, снабженном обратным теплообменником, при перемешивании в атмосфере азота. В реактор последовательно загружают некоторое количество воды, затем конц.серную кислоту и изовалериановую кислоту, *l*-ментол и выдерживают массу при температуре около 81°C в течение до двух суток. Массу охлаждают до 45°C, а после определения в пробе конца этерификации (титриметрическим способом титрованием 0,5 н раствором NaOH) – до 27,5°C.

Дальнейшая обработка включает следующие технологические операции: отстаивание и отделение нижнего кислотного слоя от технического валидола; промывка верхнего слоя валидола водой, 4% раствором едкого натра, и снова два раза водой. Технический валидол подвергают вакуум-перегонке – в начале процесса при остаточном давлении 0,03-0,01 атм. и температуре (80-112)°C и в конце процесса – при температуре до 134°C и остаточном давлении в пределах (1,3-1,6) кПа. По мере перегонки и повышения температуры пары все более обедняются ментолом и обогащаются ментиловым эфиром изовалериановой кислоты. Конец перегонки определяют по падению температуры в парах при неизменном остаточном давлении.

Чистый (перегнанный) валидол промывают 0,5% раствором едкого натра, затем 9% раствором едкого натра и два раза водой.

После определения содержания эфира чистый валидол очищают активированным углем перемешиванием в течение 12 часов, фильтруют на друк-фильтре через слой безводного сульфата натрия.

К полученному валидолу в смесителе добавляют требуемое количество *l*-ментола по расчету, растворяют при перемешивании и фильтруют через друк-фильтр. После определения содержания эфира, остаточной кислотности и влаги валидол фильтруют с помощью вакуума на фильтре "Миллипор" с целью обеззараживания от микробов и передают фармакопейный валидол на фасовку.

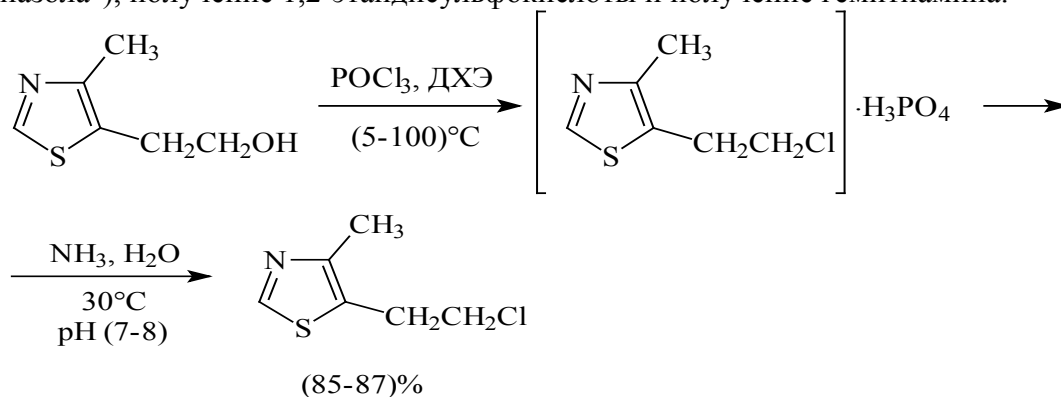
Выход фармакопейного валидола (содержание ментилового эфира изовалериановой кислоты 72%) составляет 93% от теории на *l*-ментол или 80,2%, считая на изовалериановую кислоту. Продукт представляет прозрачную, маслянистую, бесцветную жидкость с запахом ментола и горьковато-жгучим вкусом. Препарат содержит ментилового эфира изовалериановой и метилэтилуксусной кислот в пределах (65-75)%, *l*-ментола - в пределах (17-28)% (при общем количестве примесей не более 18%).

Ментиловый эфир метилэтилуксусной кислоты получается из метилэтилуксусной кислоты, всегда присутствующей в товарной изовалериановой кислоте вследствие практической невозможности их разделения.

Схема получения гемитиамина

Практическая реализация разработанной химической схемы получения гемитиамина облегчается доступностью исходного сырья - 4-метил-(2-гидроксиэтил)-тиазола (промежуточного продукта промышленного производства витамина В₁) и 1,2-дихлорэтана или даже 1,2-дихлорэтана.

Схема включает три основных стадии - получение 4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола ("хлортиазола"), получение 1,2-этандисульфокислоты и получение гемитиамина.

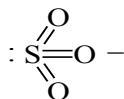


Хлорирование 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)-тиазола ("окситиазола") ведут путем постепенного добавления его к смеси оксихлорида фосфора (оксихлорена) POCl_3 и 1,2-дихлорэтана (ДХЭ) при температуре в пределах $(5-20)^\circ\text{C}$ с последующим нагреванием и выдержкой при 100°C . Массу охлаждают до 20°C , разлагают избыток оксихлорена добавлением воды при $(20-30)^\circ\text{C}$, отстаивают и отделяют верхний воднокислый слой - раствор фосфатов "хлортиазола". Дихлорэтановый слой дополнительно экстрагируют водой и водный раствор подсоединяют к основному, а ДХЭ направляют на регенерацию.

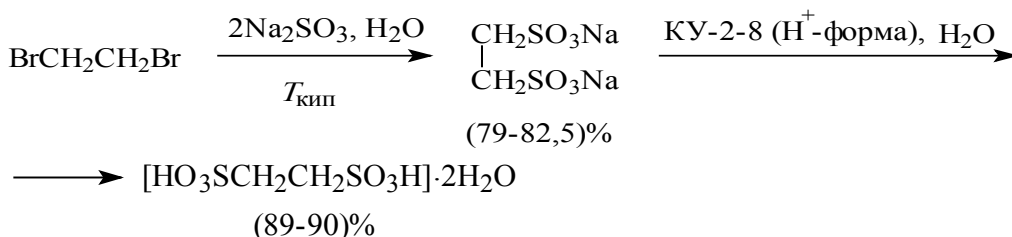
Воднокислый раствор нейтрализуют до величины pH 7-8 25% раствором аммиака, отстаивают и отделяют нижний органический слой "хлортиазола". Водный слой дополнительно дважды экстрагируют ДХЭ. Объединенный раствор "хлортиазола" в ДХЭ сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют от осушителя и направляют на отгонку ДХЭ под вакуумом при температуре не выше $65-70^\circ\text{C}$. Остаток подвергают фракционированной вакуум-перегонке, собирая основную фракцию с $T_{\text{кип}} = 94-98^\circ\text{C}$ при остаточном давлении около 4 мм рт. ст.

Выход продукта с содержанием 2-4% "окситиазола" - 85-87%.

Параллельно получают 1,2-этандисульфокислоту из 1,2-дибромэтана по реакции Штреккера - нуклеофильным замещением атомов брома при взаимодействии с водным раствором сульфита натрия, являющегося источником высококонуклеофильного сульфит-аниона SO_3^{2-}



по схеме:

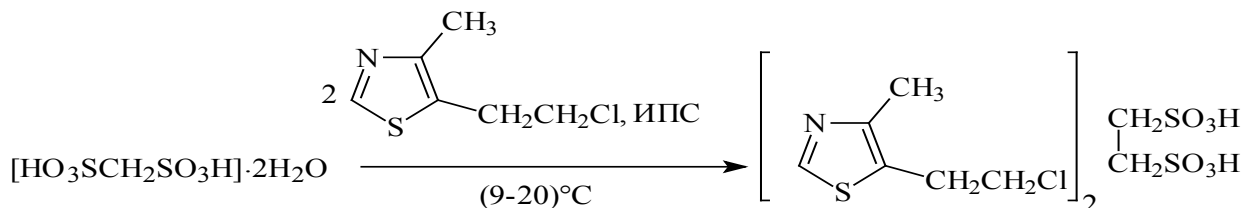


Смесь насыщенного водного раствора сульфита натрия и 1,2-дибромэтана кипятят несколько часов, частично упаривают и остаток кристаллизуют при охлаждении до 0°C . Технический 1,2-этандисульфонат натрия с примесями сульфита натрия и бромида натрия отфильтровывают, промывают охлажденной водой, а водный маточник используют на следующей партии при проведении реакции Штреккера. Кристаллический сульфонат перекристаллизовывают из дистиллированной воды с осветлением активированным углем, получая очищенный этандисульфонат натрия (содержание не менее 90%).

Выделение свободной 1,2-этандисульфокислоты ведут методом ионного обмена, пропуская приготовленный водный раствор его через ионообменную колонну с катионитом КУ-2-8 в H^+ -форме (готовят предварительно известными методами) с контролем по величине pH в элюате. Колонну промывают дистиллированной водой. Объединенный элюат упаривают в вакууме (при 80°C) досуха с последующей азеотропной подсушкой путем добавления и отгонки изопропилового спирта (ИПС).

Сухой остаток растворяют при кипении в абс. изопропанол, фильтруют на друк-фильтре от примесей нерастворимых органических солей (бромид натрия, сульфит натрия).

Затем, после определения содержания 1,2-этандисульфокислоты-гидрата (титрованием раствором едкого натра), которое должно быть (20-25)%, полученный ее раствор в ИПС передают на получение гемитиамина по схеме:



Осаждение ведут путем постепенного добавления "хлортиазола" к раствору 1,2-этандисульфокислоты-дигидрата в абс.изопропанол при $(9-20)^\circ\text{C}$. Технический продукт кристаллизуют при $(-2-4)^\circ\text{C}$, отфильтровывают и промывают охлажденным ИПС. Фармакопейный гемитиамин получают перекристаллизацией из абс. ИПС. Выход составляет до 70-72%, считая на "окситиазол", или до 79-82,6%, считая на 1,2-этандисульфонат натрия.

Разработан оригинальный способ получения 1,2-этандисульфокислоты из доступного и дешевого 1,2-дихлорэтана с применением метода межфазного катализа, что в значительной степени могло бы упростить технологию, сделать ее дешевле и экологичнее.