

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, повышающие жизнедеятельность сердечно-сосудистой системы, называют сердечно-сосудистыми. Они очень разнообразны по своему химическому строению и фармакологическому действию.

Различают следующие большие группы:

- ❖ Сердечные гликозиды, получаемые методами фитохимической технологии (дигоксин, целанид, дигитоксин и др.)
- ❖ Антиаритмические средства - применяются при различных нарушениях сердечного ритма.
- ❖ Спазмолитические, сосудорасширяющие и гипотензивные средства (т.н. антиангинальные средства) – они расслабляют гладкую мускулатуру, стенки сосудов и применяются для предупреждения и лечения стенокардии, снижения давления крови. Они очень разнообразны по химическому строению и фармакологическому действию. Например, сосудорасширяющие, коронарорасширяющие, антагонисты ионов кальция, периферические вазодилататоры (влияющие на водносолевой обмен), различные гипотензивные, спазмолитические средства, ингибиторы ангиотензивной системы, холинолитики, ганглиоблокаторы и др.
- ❖ Лекарственные средства гипертензивного действия, увеличивающие кровяное давление.

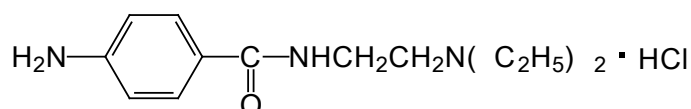
### I. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Оказывают преимущественное влияние на импульсообразование, возбудимость миокарда и проводящую систему сердца.

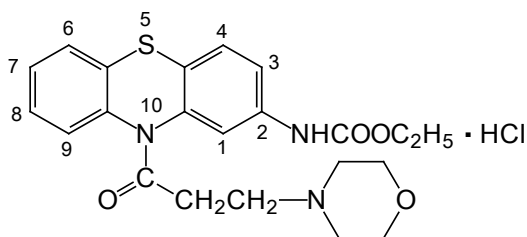
К ним относятся, например, некоторые антиадренергические средства – β-адреноблокаторы (анаприлин и его аналоги), местные анестетики (см. "Местноанестезирующие средства"), соли калия и магния (аспаркам, панангин), хинидин, новокаинамид, этмозин и его аналоги, верапамила гидрохлорид и др.

Строение отдельных представителей дано ниже:

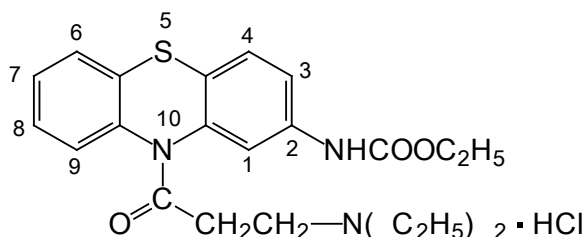
НОВОКАИНАМИД:



ЭТМОЗИН: - отечественный препарат

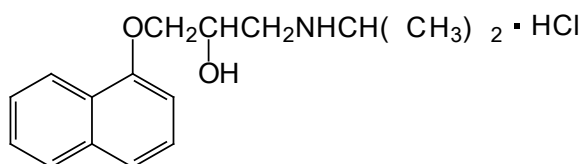


ЭТАЦИЗИН: - также отечественный препарат

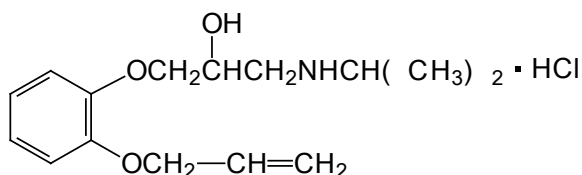


Большая группа  $\beta$ -адреноблокаторов – производные 1-арилокси-3-(N-алкиламино)-2-пропанола:

АНАПРИЛИН (пропранолола гидрохлорид)

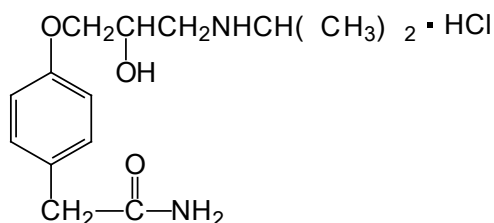


ОКСПРЕНОЛОЛ

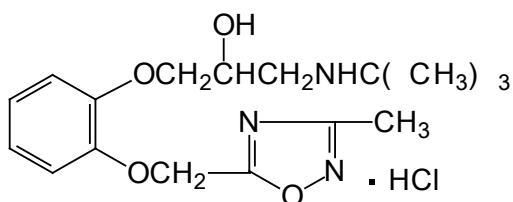


Это не кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (они повышают также и тонус бронхов, поэтому их с осторожностью применяют при астме).

АТЕНОЛОЛ – кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор



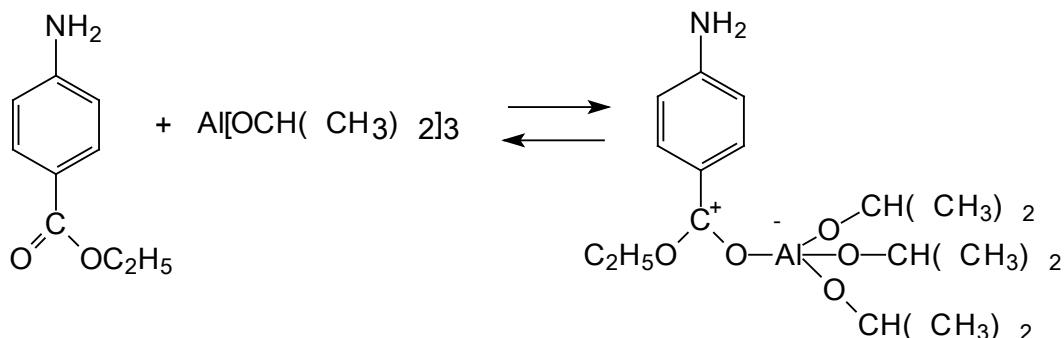
Выпускается много аналогов (талинолол или корданум, надолол или коргард, тимолол и др.). В ЦХЛС-ВНИХФИ (г.Купавна) находится в разработке ПРОКСОДОЛОЛ:



- это производное 5-фенокси-метил-1,2,4-оксадиазола.

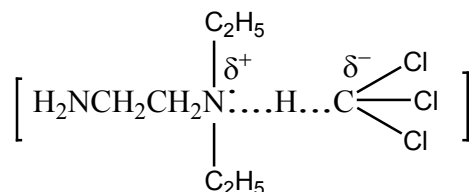
### ПОЛУЧЕНИЕ НОВОКАИНАМИДА

Отмечена роль катализатора ацилирования – изопропилата алюминия:

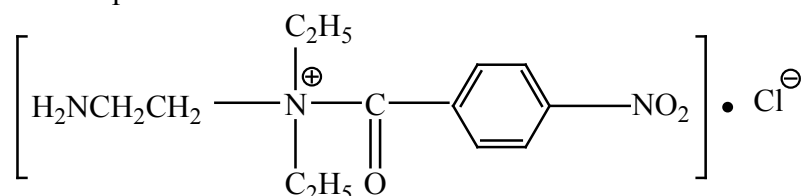


Образуется активный ацилирующий комплекс. Однако, процесс ацилирования все равно очень длительный (12 часов) и идет при относительно высокой температуре (до 120-125°C).

Обращено внимание на роль ХФ как протонодонорного растворителя, блокирующего более основную третичную аминогруппу в возможной реакции с ХА п-НБК:



Это предотвращает образование лабильного комплекса типа А, способного, например, к отщеплению диэтиламиногруппы с образованием непредельного соединения, которое склонно к окислению за счет нитрогруппы с образованием окрашенных соединений неясного строения:



Комплекс типа А

В среде других растворителей (ДХЭ, ароматические углеводороды) такой комплекс А образуется легко и поэтому при ацилировании образуется окрашенный технический новокаиnamид, что установлено в работах сотрудников каф. ХТЛВ.

В среде хлороформа (или толуола с добавлением уксусной кислоты) продукт ацилирования образуется без примеси окрашивающих побочных продуктов.

Синтез таких препаратов как этмозин, этацизин понятен из темы "Нейролептические средства – производные фенотиазина". Очевидно, что вместо 10-N-алкилирования соответствующих производных фенотиазина следует применить 10-N-ацилирование хлорангидридом  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты (см., например, синтез хлоракона) с последующей нуклеофильной заменой галогена. Поэтому данные вопросы не рассматриваются.

## II. СПАЗМОЛИТИЧЕСКИЕ, СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ И ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

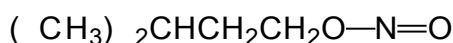
Они очень разнообразны по химическому строению:

- ❖ Нитриты и нитраты алканолов и полиолов;
- ❖ Сложные эфиры карбоновых и тиокарбоновых кислот (например, холинолитики, рассмотренные нами ранее);
- ❖ Производные пурина;
- ❖ Производные изохинолина и тетрагидроизохинолина (папаверин, Но-шпа и др.);
- ❖ Условно-многочисленные представители других классов органических соединений (бензимидазола – дибазол, сидномина – молсидомин, 1,4-дигидропиридина – нифедипин и его аналоги, l-пролина – каптоприл и аналоги и др.).

### 1. Нитриты и нитраты

Впервые применены в 1860 г.

АМИЛНИТРИТ

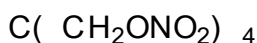


Оказывает очень быстрое, но кратковременное действие. Является противоядием при отравлении цианидами.

#### НИТРОГЛИЦЕРИН (тринитрат глицерина)

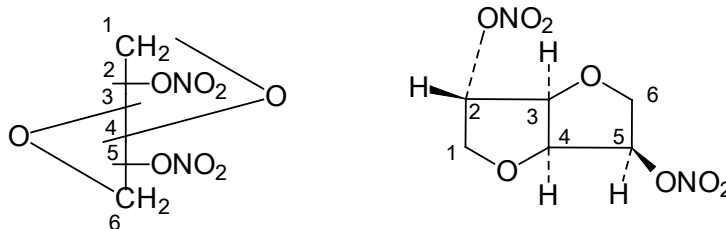
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{ONO}_2 \\ | \\ \text{CHONO}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{ONO}_2 \end{array}$  (это также взрывчатое вещество – основа динамитов). Применяют для купирования острых приступов стенокардии и в виде лекформ пролонгированного действия – нитронг, нитрогранулонг, сустак и др. При передозировке возможны коллапс и др. побочные эффекты.

#### ЭРИНИТ (тетранитрат пентаэритрита)



(Это также очень мощное взрывчатое вещество, применяется в различных взрывных устройствах).

#### НИТРОСОРБИД (изосорбида динитрат и др. синонимы)

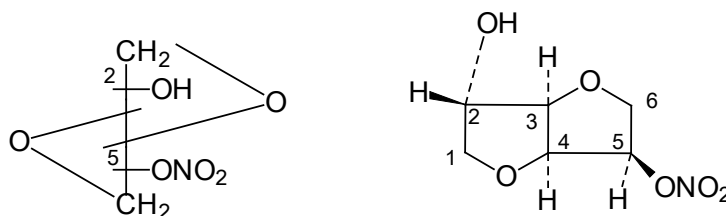


1,4; 3,6-диангидро-Д-сорбита 2,5-динитрат

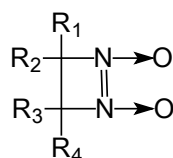
Последние два препарата применяют при хронической коронарной недостаточности, это т.н. длительно действующие (6-8 ч) нитраты.

В последние годы получил широкое применение ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ – изомонат, монизид, мобинид, который является метаболитом нитросорбида.

Он часто оказывает более сильный и длительный антиангинальный эффект:

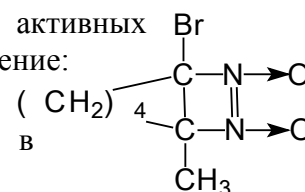


Установлено, что нитраты в организме биотрансформируются с образованием эндогенного оксида азота (NO), уменьшающего уровень ионов кальция и тем самым снижающим тонус сосудов. На этой основе открыт новый класс сосудорасширяющих средств – производные 1,2-дiazетин-ди-N-оксида типа:



Они находятся в стадии изучения. Один из наиболее активных представителей (в 2 раза активнее нитроглицерина) имеет строение:

Он же является наиболее активным генератором NO в эксперименте *in vitro*.



### О промышленном получении нитратов.

Нитроглицерин и эринит получают О-нитрованием в специальных отраслях оборонной промышленности.

Нитроглицерин – О-нитрованием глицерина (т.н. динамитного глицерина) серноазотной нитрующей смесью, не содержащей воды.

Эринит – О-нитрованием пентаэритрита конц.азотной кислотой с концентрацией не ниже 86% в различных вариациях.

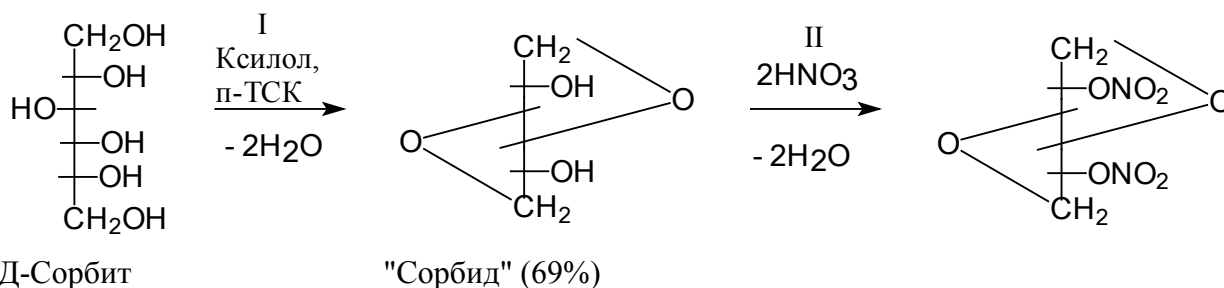
НИТРОСОРБИД – в СССР получали по импорту, хотя технология была разработана.

Метод включает 2 стадии:

1. Получение т.н. "сорбида"-1,4; 3,6-диангидро-Д-сорбита кислотокатализируемой дегидротацией Д-сорбита.

2. Получение нитросорбида О-нитрованием "сорбида" 96-98% азотной кислотой. Известен также метод нитрования серноазотной нитрующей смесью.

Химическая схема синтеза нитросорбида:



#### I. Дегидратация:

- кипячение с азеотр. отгонкой воды;
- охлаждение до 20°C и отстаивание ксилола;
- растворение остатка в воде;
- осветление углем;
- полная отгонка воды;
- вакуумная перегонка (162-175°C, 7-8 мм. рт. ст.).

Полученное масло (содержание н/м 98%) при охлаждении может кристаллизоваться (T<sub>пл.</sub> чистого – 62-64°C). Поэтому для облегчения дозирования на нитрование его передают после смешивания с небольшим количеством воды (6,7:1, массовое соотношение).

#### II. Нитрование:

- дозирование смешанного с водой "сорбида" на 98% аз. к-ту (17,6 М/М) при 15-18°C, в течение 1,5 – 2 часов, выдержка 30 минут;
- осторожный слив нитромассы на охлажденную воду (10-15°C);
- фильтрация осадка нитросорбида, промывка от кислоты до pH 7,0;
- ВЛАЖНЫЙ(!) продукт перекристаллизовывают из этанола (1,55 л/кг);
- сушка при 35-40°C.

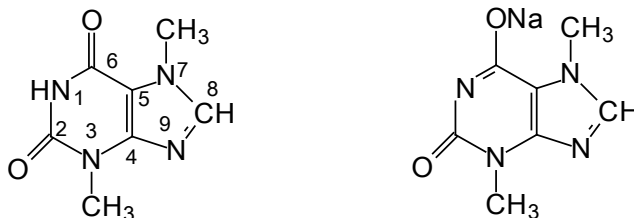
Суммарный выход (с учетом возвратов из маточников) 58% на Д-сорбит.

**Производство опасное!** Продукт взрывоопасен, его нельзя растереть в больших количествах. При нитровании необходимо соблюдать все необходимые меры для безопасного ведения процесса, типовые в подобных производствах.

## 2. Производные пуринов

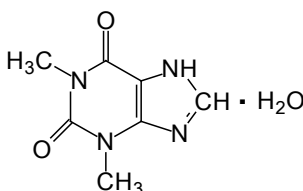
К сердечно-сосудистым средствам, производным пурина, относятся алкалоиды, содержащиеся в растениях (листьях чая, зернах кофе, бобах какао), а также ряд их синтетических производных и аналогов.

ТЕОБРОМИН (3,7-диметилксантин)



Применяется также в виде натриевой соли, в том числе в комбинированных средствах (темисал – смесь с салицилатом натрия и т.п.). Содержится в шелухе семян какао.

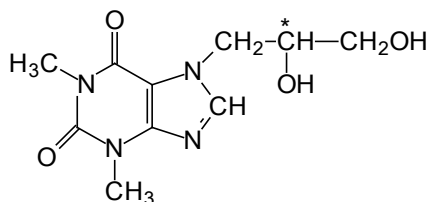
ТЕОФИЛЛИН (1,3-диметилксантина-гидрат)



В качестве водорастворимого средства очень широко применяется ЭУФИЛЛИН – комплекс теофиллина (80%) и 1,2-этилендиамина (20%). Пролонгированной формой является, например, ТЕОПЭК. Теофиллин содержится в чайных листьях и в кофе.

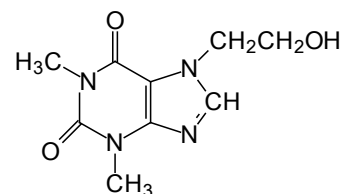
Из производных теофиллина можно отметить:

ДИПРОФИЛЛИН (D,L-7-(2,3-дигидроксипропил)теофиллин)



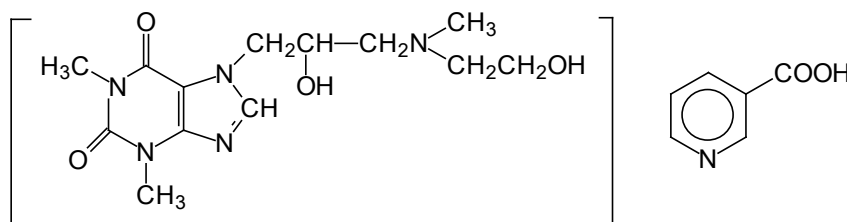
Он лучше растворяется в воде.

ЭТОФИЛЛИН (7-(2-гидроксиэтил)теофиллин)

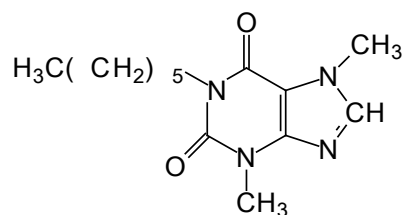


Входит в состав препарата липостабил-форте (капсулы), производится фирмой «Наттерманн» (г.Кельн, Германия), входящей в группу «РОН-ПУЛЕНК».

КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТ (компламин) – 1-N-[2-гидрокси-3-(N-(2-гидроксиэтил)-N-(метиламино)пропил]теофиллина никотинат

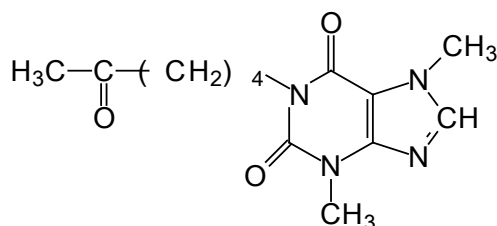


ГЕКСИЛТЕОБРОМИН (1-гексил...), входит в состав НИГЕКСИНА (вместе с никотиновой кислотой, в соотношении 4:1, масс.)



Он полностью лишен возбуждающего ЦНС эффекта, менее токсичен, применяется для лечения атеросклероза с преимущественным поражением сосудов мозга.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН (трентал, агапурин и др.) – 1-(5-оксогексил)-теобромин



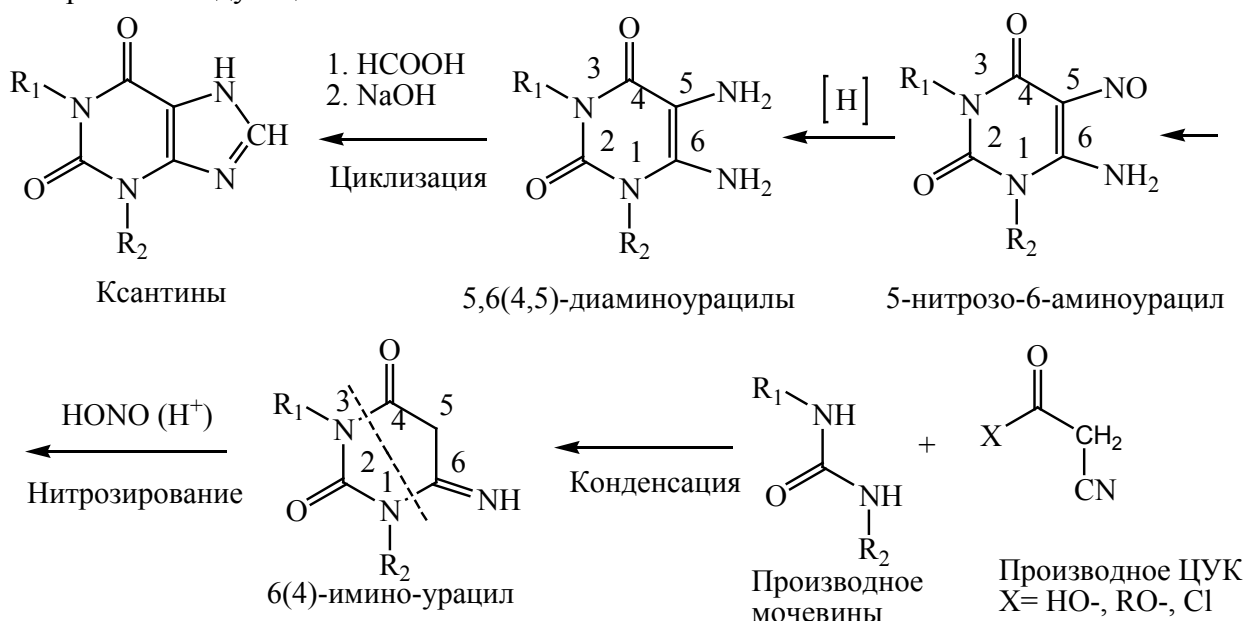
Перечисленные средства близки по химическому строению и по фармакологическому действию.

Они проявляют сосудорасширяющее действие, стимулирующее влияние на сердечную деятельность, диуретическое действие. Возбуждающее ЦНС действие мало выражено, либо отсутствует. Применяют при коронарной недостаточности, гипертонии, сердечной и бронхиальной астме, атеросклерозе с преимущественным поражением сосудов мозга, для улучшения периферического кровоснабжения, при ИБС, в качестве диуретиков.

### **Промышленное производство производных пурина.**

Т.к. природные растительные ресурсы не могут удовлетворить потребности в теобромине, теофиллине, их, как правило, производят химическим синтезом, обычно в рамках комплексного производства кофеина, теобромина, теофиллина, да и др. средств этого ряда.

Стратегия синтеза пуринов (планирование от конечного продукта) может быть отображена следующей схемой:



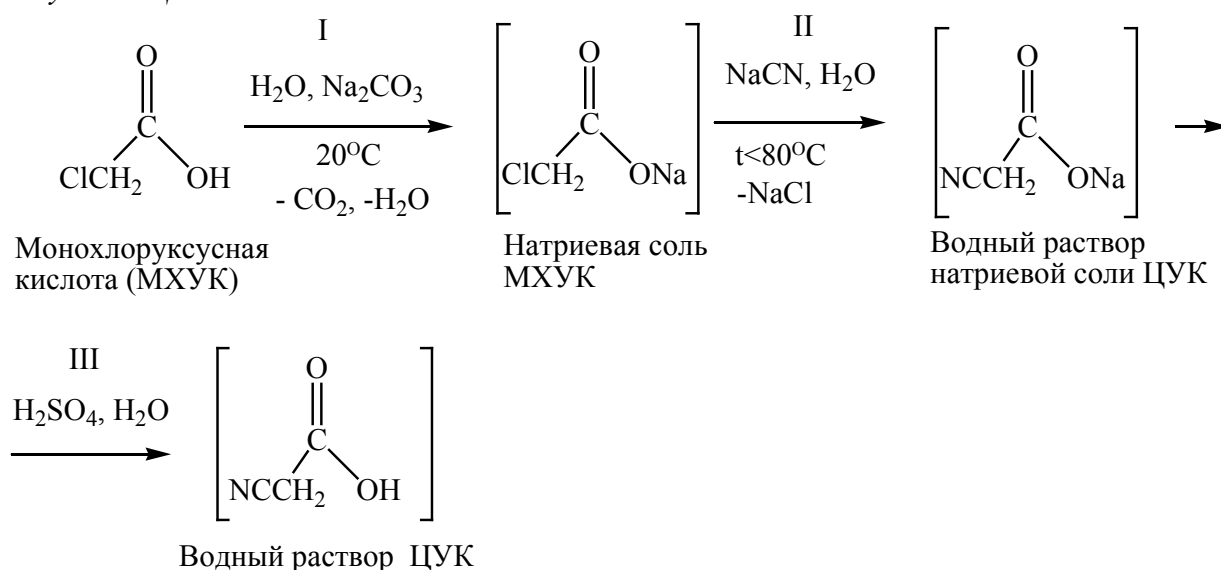
Из схемы видно, что ключевым полупродуктом является производное урацила, а исходными продуктами – соответствующие производные мочевины и циануксусной кислоты. При этом возможны различные варианты, причем в отечественной промышленности применяют циануксусную кислоту в качестве источника цианацетильной группы; теобромин получают из монометилмочевины и ЦУК; теофиллин получают из 1,3-диметилмочевины и ЦУК.

Кроме того, теофиллин получают из побочного продукта производства теобромона (стадия цианацетилирования метилмочевины) с выходом на основную схему, а в рамках производства теобромона получают также некоторое количество кофеина. Другие синтетические производные пурина получают, как правило, из готовых теобромона или теофиллина.

Рассмотрим производство отдельных препаратов.

### Схема получения теобромона:

Получение ЦУК:



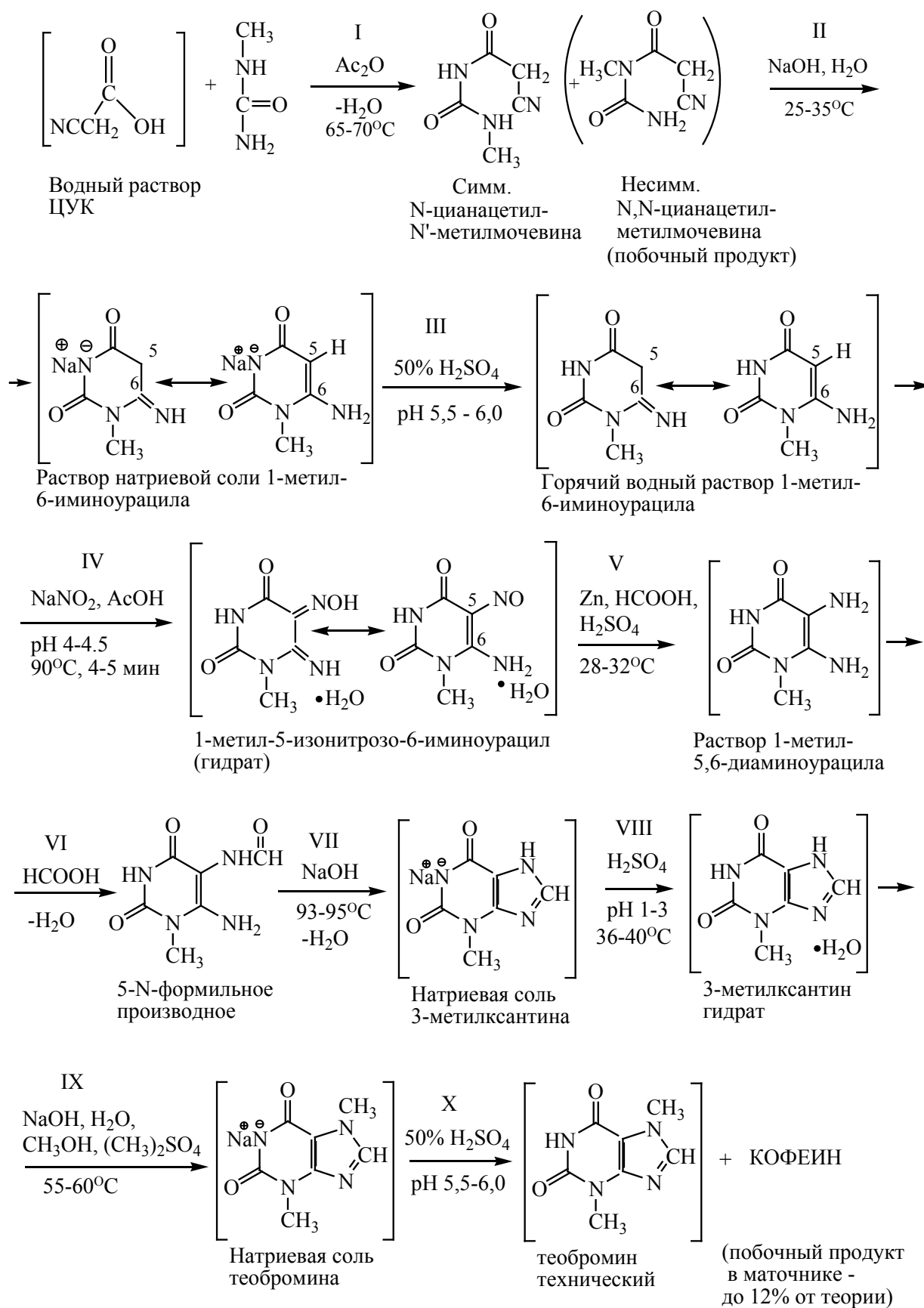
#### Пояснения к III стадии синтеза:

- дегазация от HCN;
- добавление 50% серной кислоты до pH 6,6 при 30°C;
- нагревание при 90-95°C;
- выделение ЦУК в водном растворе, добавлением 50% серной кислоты до pH 1-2, при температуре не выше 30°C.

Побочные процессы: декарбоксилирование, гидролиз. Выход 60% на МХУК.

Дальнейшая химическая схема представлена ниже:





### Особенности ведения процесса:

#### I. N-цианацетилметилирование

- сливают водные растворы монометилмочевины и ЦУК;
- упаривают досуха (влаги не более 1,3%);

- добавляют уксусный ангидрид, нагревают при 65-70°C;
  - отгоняют уксусную кислоту, влагу и уксусный ангидрид при 60-65°C под вакуумом;
  - реакционную массу разбавляют водой.
- Маточный раствор побочного продукта с примесями целевого передают в производство теофиллина. Выход 80%.
- II. Циклизация**
- III. Подкисление**
- после добавления 50% серной кислоты до pH 5,5 – 6,0, осадок растворяют при 90°C
- IV. Нитрозирование**
- отфильтровывают пурпурно-красный осадок, промывают водой
- Выход 91 – 92% на симм. цианацетилмочевину.
- V. Восстановление**
- готовят суспензию 86% муравьиной кислоты;
  - порциями добавляют цинковый порошок и 58% серную кислоту при 28 – 32°C до обесцвечивания массы.
- VI. Формилирование**
- нагревание при 70-72°C;
  - отгонка воды с муравьиной кислотой под вакуумом (5 – 7% муравьиная кислота);
  - разбавление водой;
  - фильтрация и промывка водой.
- VII. Циклизация**
- добавление 40% раствора гидроксида натрия до pH 7;
  - осветление углем;
  - добавление 40% раствора гидроксида натрия до pH 9,5;
  - нагревание при 93-95°C.
- VIII. Подкисление**
- добавление 58% серной кислоты до pH 1-3;
  - кристаллизация при 36-40°C;
  - фуговка в горячем виде;
  - промывка теплой водой.
- IX. Метилирование**
- приливают диметилсульфат (ДМС) и одновременно 6,5% раствор гидроксида натрия в воде (pH не выше 7,5 – 8);
  - избыток ДМС разлагают 25% аммиаком при 60°C
- X. Подкисление и выделение теобромина**
- добавляют 50% серную кислоту до pH 5,5 – 6,0;
  - осадок теобромина отфильтровывают, промывают теплой (30°C) водой;
  - маточник передают на выделение кофеина.

Очистка теобромина технического ведется переосаждением из вводно-щелочного раствора в NaOH, с осветлением «гидросульфитом» (дителионитом) натрия и углем. Осаждение ведут уксусной кислотой до pH 5,5-6.

Выход фармакопейного теобромина около 70% на 3-метилксантин или 32,5% в пересчете на МХУК, что следует признать весьма высоким результатом.

Маточник стадии технического теобромина и промывные воды передают на выделение кофеина совместно с маточниками из производства кофеина из теофиллина (см. тему «Психостимулирующие средства»).

Серьезным недостатком производства теобромина является использование цинка на стадии восстановления из-за необходимости обезвоживания отходов солей цинка.

Предпринимались усилия даже для производства из отходов цинковых белил. Разработан каталитический метод восстановления в воде водородом при 50°C под давлением до 2,5-3 атм (катализаторы – никель Ренея, палладий на сульфате бария). Однако, этот метод был внедрен лишь в производстве теофиллина из-за некоторых проблем с качеством продукта в производстве теобромина.

Обработка маточников и промывных вод производства кофеина и теобромина производится по следующей схеме:

- смешение маточников, их усреднение и корректировка pH до 5-5,5.

Концентрация кофеина в усредненных маточниках около 18-20 г/л.

- частичное упаривание маточников,

-экстракция кофеина ДХЭ на непрерывной экстракционной колонне с пульсирующими тарелками, противоточного типа, при соотношении экстрагента и маточников 2:1, до остаточной концентрации кофеина н/б 3 г/л,

- отгонка ДХЭ на РПИ,

- отгонка остатков ДХЭ при 100°C, с водяным паром,

- обработка водной суспензии небольшим количеством цинкового порошка и 58% серной кислоты, при нагревании,

-фильтрация и промывка водой (в горячем виде),

- кристаллизация кофеина при 10-12°C,

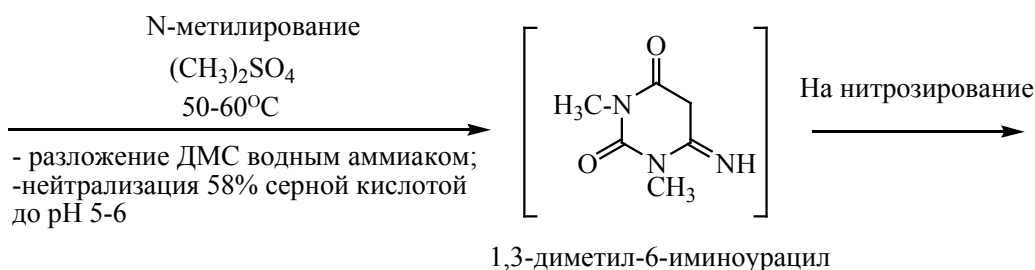
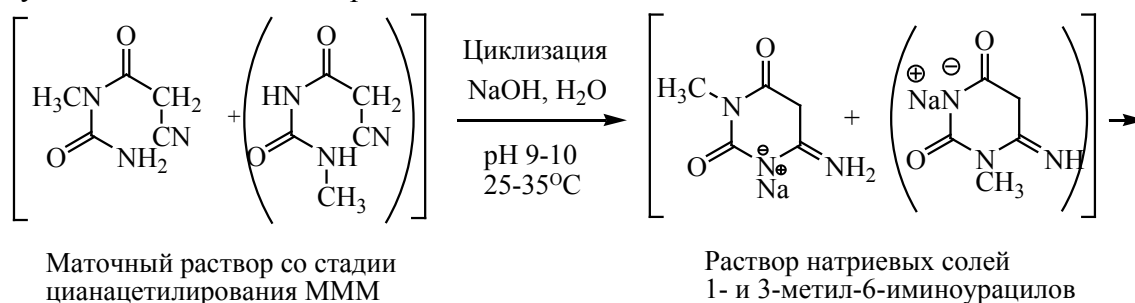
- фуговка и промывка осадка охлажденной водой.

Выход технического кофеина составил 82,2% от теории на кофеин в маточниках. Далее его передают на очистку перекристаллизацией из воды.

### Схемы получения теофиллина

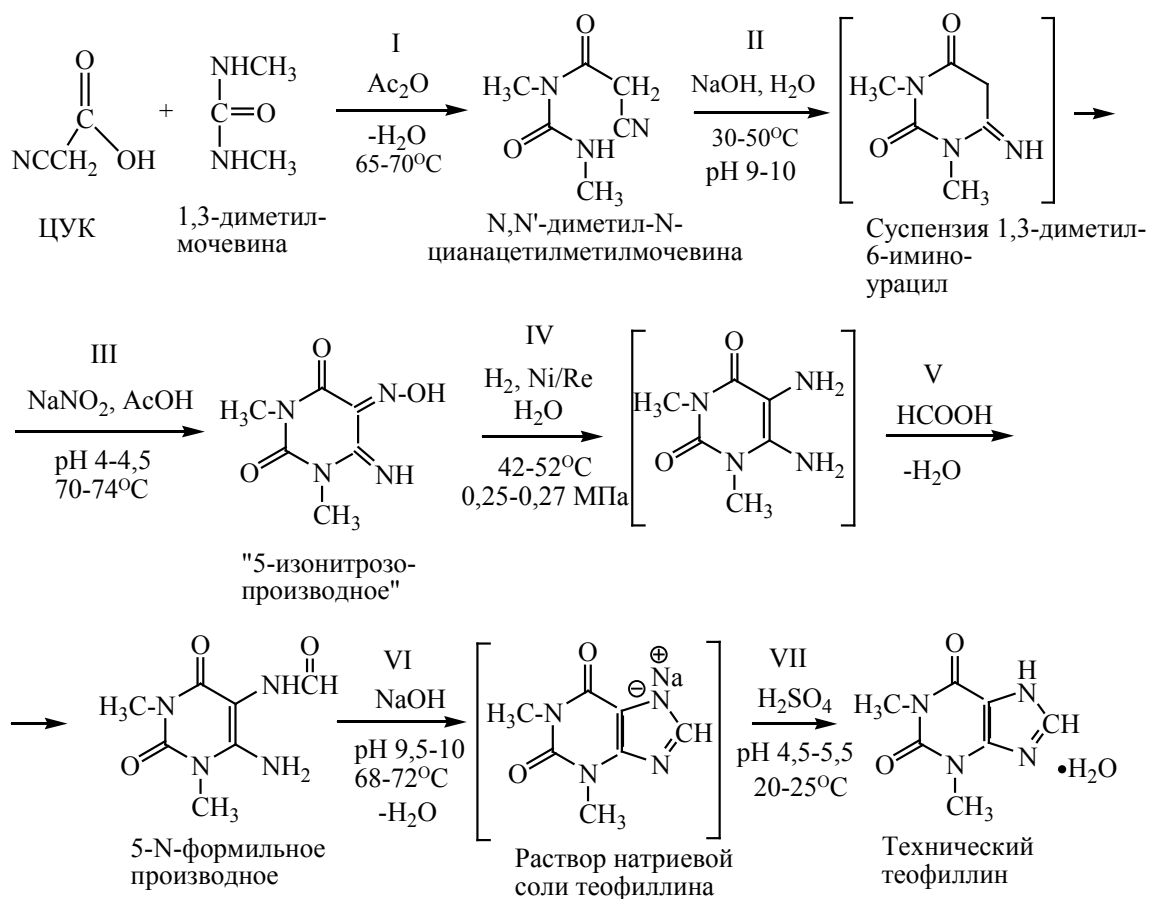
В отечественно промышленности теофиллин получали в сущности двумя методами:

1. Из монометимочевины, используя отход производства теобромина – побочный продукт стадии цианацетилирования монометилмочевины:



Полученную массу передают на нитрозирование по схеме основного производства теофиллина, приведенной ниже.

2. Из 1,3-диметилмочевины и ЦУК, по схеме, практически идентичной схеме производства теобромина (основная схема производства):



Особенности ведения процесса:

#### I. N-цианацетилметилирование

- процесс ведут с отгонкой уксусной кислоты, воды и уксусного ангидрида при 60-65°C под вакуумом;
  - реакционную массу разбавляют водой и отфильтровывают продукт.
- Выход 92-95%.

#### II. Циклизация

- По окончании процесса проводят нейтрализацию до pH 5-6

#### III. Нитрозирование

- сливают раствор нитрита натрия в воде при 70-74°C;
  - добавляют уксусную кислоту (или 58% серную кислоту) до pH 4-4,5 при 70-74°C;
  - отфильтровывают осадок пурпурно-красного цвета и промывают водой.
- Выход 93 – 95% или 88% на ЦУК.

#### IV. Восстановление

- по окончании восстановления реакционную массу фильтруют на друк-фильтре и передают в реактор с 88% муравьиной кислотой на формилирование.

#### V. Формилирование

- процесс ведут при 68-72°C с отгонкой воды под вакуумом;
- разбавляют водой;
- фильтрация 5-N-формильного производного.

Выход 84,5% или 74% на ЦУК.

#### VI. Циклизация

- добавление раствора гидроксида натрия в воде до pH 9,5-10 при 68-72°C;
- охлаждение до 25-50°C.

#### VII. Подкисление

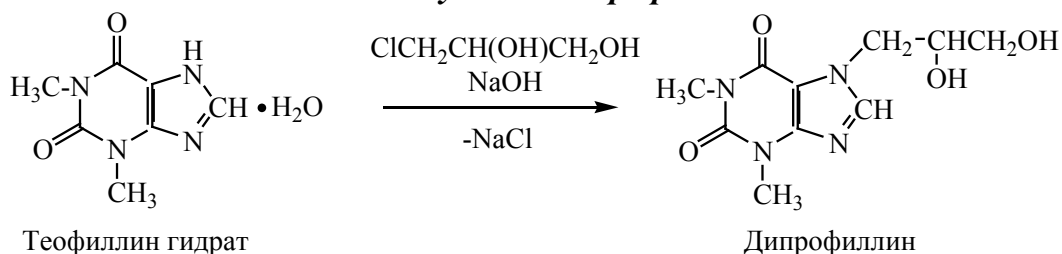
- добавление 50% серной кислоты до pH 4,5-5,0;
- кристаллизация при 20-25°C;

- фильтрация и промывка водой.

Очистка теофиллина проводится перекристаллизацией из дистиллированной воды, с обработкой активированным углем и дитионитом натрия. Выход на N-формильное производное составляет 74,5% или в пересчете на ЦУК 55-56%.

Полученный теофиллин далее применяется в производстве кофеина, эуфиллина, дипрофиллина и ксантинола никотината.

### Схема получения дипрофиллина.

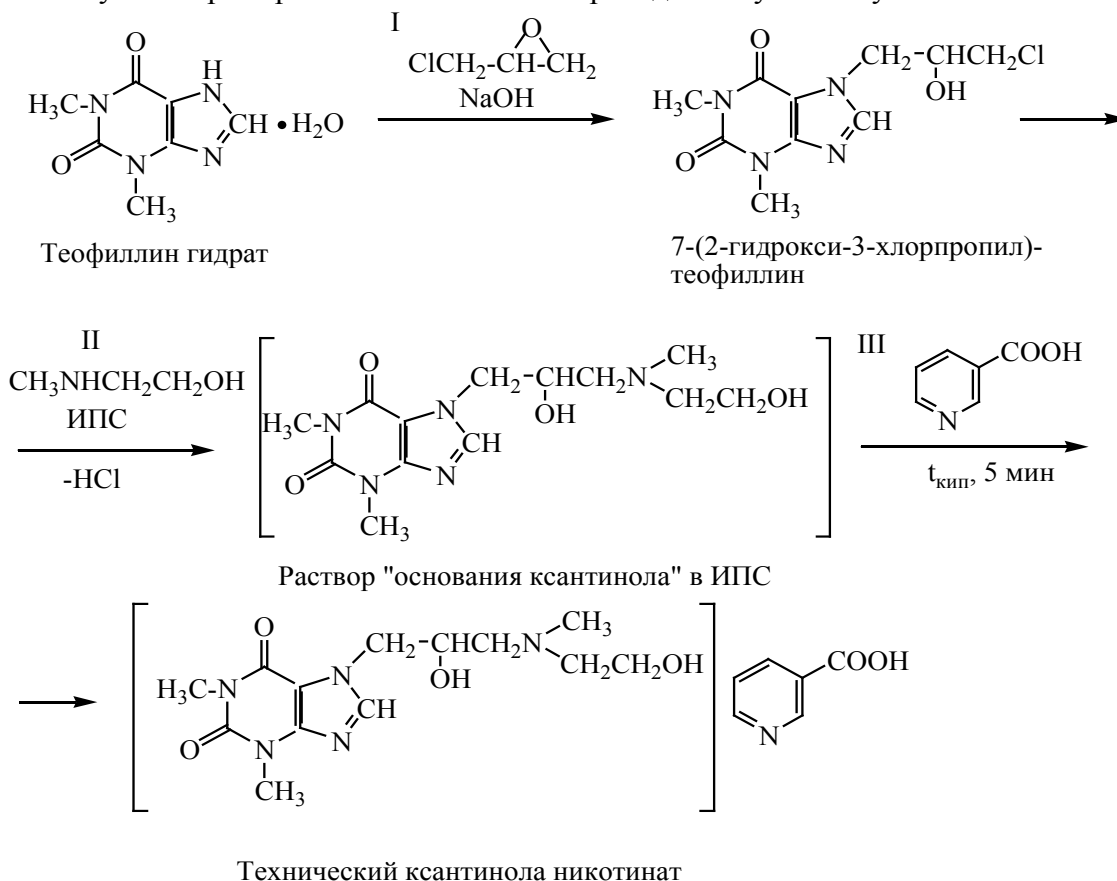


### Описание технологического процесса N-алкилирования:

- растворение теофиллин гидрата в 6,5% водном растворе гидроксида натрия при 50-60°C;
  - слив α-монохлоргидрин глицерина;
  - нагрев при 90°C, 2-3 ч, до pH 7,0
- Конец реакции определяют по отсутствию теофиллина;
- полная отгонка воды, в конце – с бензолом;
  - остаток кристаллизуют из спирта (до 2-3 раз)
- Выход около 56% от теории.

### Схема получения ксантинола никотината.

Получают примерно аналогично вышеприведенному способу по схеме:



**Особенности ведения процесса:****I. N-алкилирование**

- растворение теофиллин гидрата в воде с небольшим количеством 4% раствора гидроксида натрия при 60°C;
- сливают эпихлоригидрин глицерина при 55-60°C;
- реакционную массу охлаждают, продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Выход 86,5%.

**II. Замещение хлора**

- растворяют в ИПС
- добавляют N-(2-гидроксиэтил)-метиламин;
- процесс ведут при кипении;
- сливают 46% раствор гидроксида натрия до pH 8-9, кипятят 1 ч;
- осветляют углем;
- фильтруют при 80°C

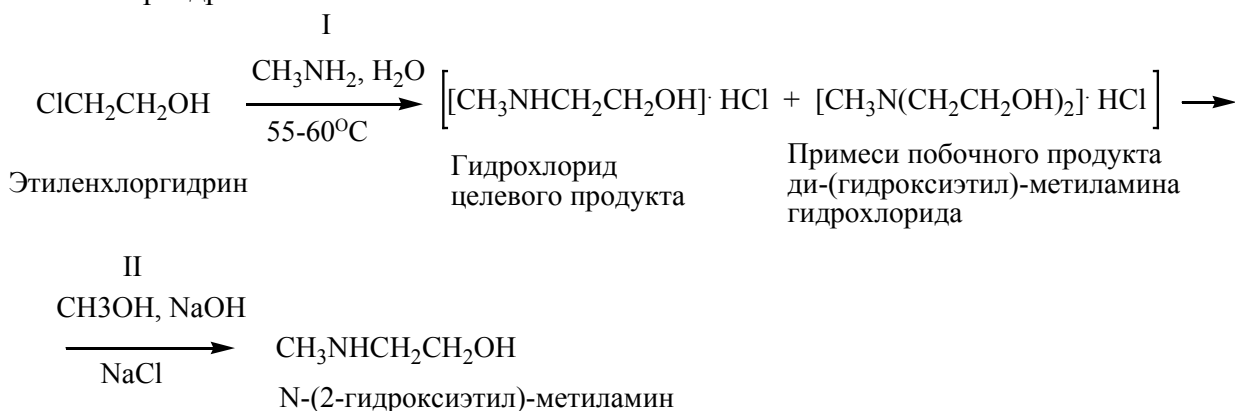
**III. Получение технического продукта**

- загружают никотиновую кислоту (1:1 м/м), кипятят 5 мин;
- кристаллизуют при 6°C 3 ч;
- отфильтровывают, промывают охлажденным ИПС.

Фармакопейный продукт получают перекристаллизацией из ИПС, с обработкой углем. Кристаллизуют при 6°C, отфильтровывают, промывают охлажденным ИПС и сушат.

Выход 72,3% или 62,5% на теофиллин фармакопейный.

В рамках производства получают также N-(2-гидроксиэтил)-метиламин из этиленхлоргидрина и метиламина по схеме:

**Особенности ведения процесса:****I. Гидроксиэтилирование**

- добавляют 33% водный раствор метиламина при 55-60°C в герметичном реакторе;
- полная упаковка реакционной массы.

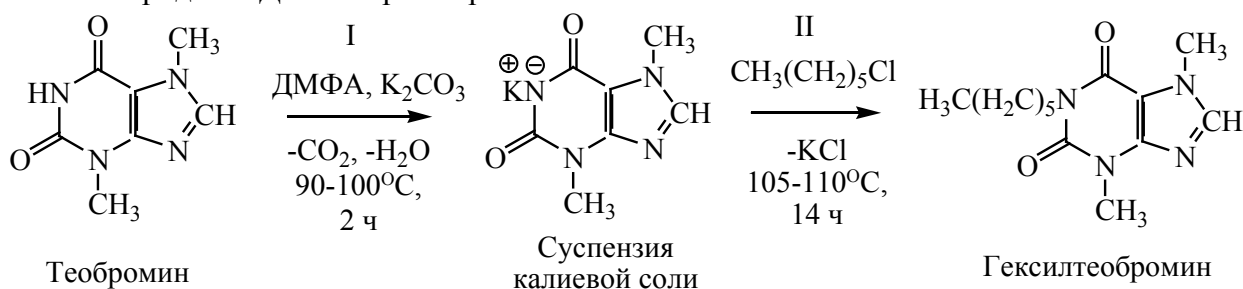
**II. Выделение и очистка**

- проводят в 20% растворе гидроксида натрия в метаноле;
- фильтрация от соли;
- вакуум-разгонка реакционной массы с применением насадочной колонны. Отбирают основную фракцию при температуре паров 60-96°C при 5 мм.рт.ст.

Выход 33-38% на этиленхлоргидрин.

### Схема получения гексилтеобромина.

1-гексилтеобромин получают алкилированием калиевой соли теобромина гексилхлоридом в ДМФА при нагревании:



#### Особенности ведения процесса:

##### I. Получение соли

##### II. Алкилирование

- проводят до отсутствия теобромона в реакционной массе;
- при 80-85°C отгоняют под вакуумом часть ДМФА;
- остаток передают на горячую воду (60-65°C) и растворяют хлорид калия;
- кристаллизуют технический продукт при 10°C;
- отфуговывают и промывают холодной водой.

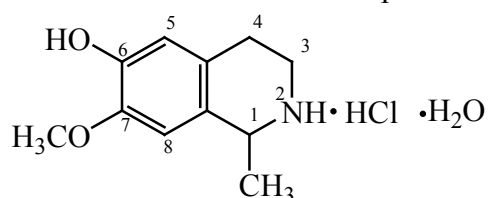
Выход 93,5%.

Очистка ведется перекристаллизацией из смеси вода-ИПС, с осветлением углем. Выход 91% или 85% на теобромин.

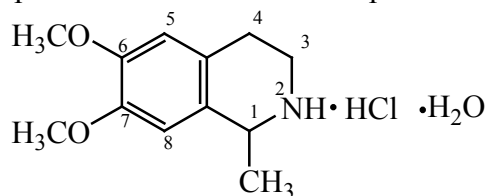
### 3. Производные изохинолина и тетрагидроизохинолина

Среди сосудорасширяющих спазмолитических средств важное место занимают указанные производные, среди которых имеются как природные, так и синтетические средства.

Так, ранее применялись САЛЬСОЛИН и САЛЬСОЛИДИН, получаемые методами фитохимической технологии из среднеазиатского растения - солянки Рихтера:



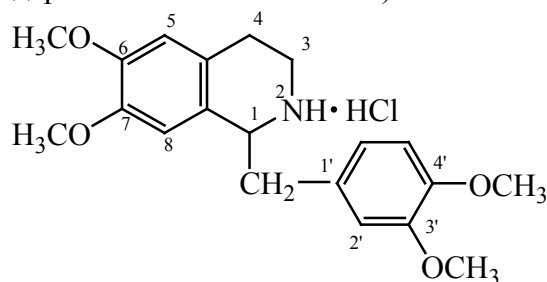
Сальсолин



Сальсолидин

Были разработаны также методы химического синтеза их из изованилина или 3-гидрокси-4-метоксиацетофенона.

Однако наибольшее применение получил ПАПАВЕРИН – природный алкалоид (содержание в опио около 1%):



ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД

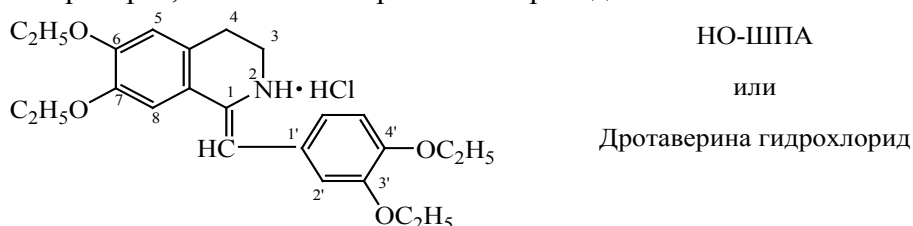
или

гидрохлорид 1-(3',4'-диметоксибензил)-  
6,7-диметоксиизохинолина

Применяется очень широко при гипертонии, стенокардии, мигрени и при спазмах гладкой мускулатуры, при бронхиальной астме.

Природный источник не может удовлетворить потребности медицины, поэтому его получают только химическим синтезом.

Еще более сильной и продолжительной спазмолитической активностью отличается синтетический препарат, близкий по строению к приведенным выше – НО-ШПА.

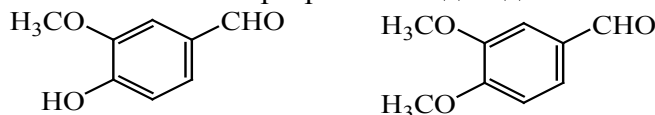


Применяют при различных спазмах, коликах, при хронической коронарной недостаточности. Повышенной сосудорасширяющей активностью отличается при применении совместно с НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ (НИКОШПАН).

### *Некоторые принципы синтеза папаверина.*

Так как введение заместителей в структуру изохинолина затруднено, требуемые заместители (или их предшественники) должны изначально присутствовать в структуре исходного сырья, из которого строят структуру изохинолина. Исследовано большое число возможных химических схем синтеза папаверина, исходя, как правило, из следующих видов сырья:

✓ ванилин или вератровый альдегид:



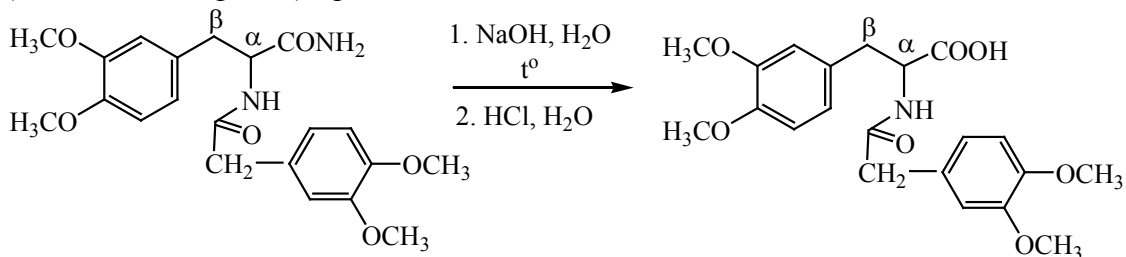
Принято считать их дорогостоящим сырьем, дефицитным.

✓ пирокатехин или гваякол:



Считается, что эти виды сырья более дешевые и доступные.

В отечественной промышленности долгое время применялся известный, так называемый азлактонный, метод синтеза папаверина из ванилина через вератровый альдегид – конденсацией последнего с гиппуровой кислотой получали азлактон вератральгиппуровой кислоты. Щелочной перегруппировкой последнего (через образующиеся при гидролизе по двум различным путям соль вератральгиппуровой кислоты и соль 3,4-диметоксифенилпировиноградной кислоты) с последующим амидированием аммиаком при высокой температуре под давлением получали один из ключевых полупродуктов для построения изохинолинового цикла – амид N-(3,4-диметоксифенилацетил)-β-(3,4-диметоксифенил)-α-аланина. Последний гидролизовали в кислоту с выходом на ключевой полупродукт (α-(3,4-диметоксифенилацетиламино)-β-(3,4-диметоксифенил)-пропионовая кислота:

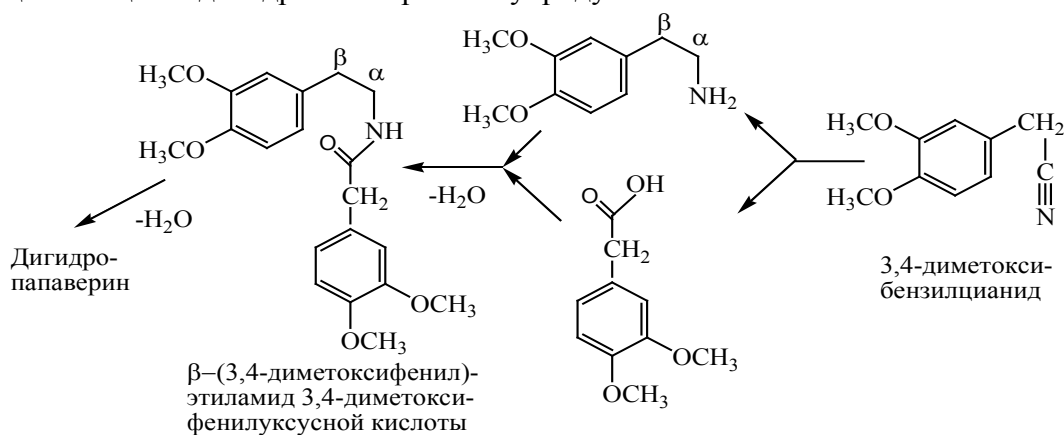


Далее его циклизовали в 3,4-дигидропапаверин-3-карбоновую кислоту, которую затем дегидрировали с одновременным декарбоксилированием. Этот метод разработан в СССР Н.А.Преображенским, однако, он экономически уступает схемам на основе



пирокатехина или близким к ним. Поэтому от него позже отказались, внедрив сначала в производство так называемую пирокатехиновую схему синтеза (параллельно).

Не рассматривая стратегию синтеза подробно, тем не менее можно представить ключевые звенья цепи превращений с выходом на ключевой для последующей циклизации в дигидропапаверин полупродукт по схеме:



Существует очень много вариантов синтеза 3,4-диметоксифенилацетонитрила (3,4-диметоксифенилцианида, так называемого гомонитрила) из названных выше исходных продуктов, разработанных в том числе в России.

В так называемой пирокатехиновой схеме синтеза используется пирокатехин, который закупили в бывшей Чехословакии.

### ***Промышленная схема синтеза папаверина.***

Особенности ведения процесса:

#### **I. Метилирование**

- по окончании процесса разлагают ДМС при 90°C;
- отгоняют продукт с острым паром;
- отделяют от воды;
- сушат при 100°C под вакуумом.

Выход 85-87%.

#### **II. Хлорметилирование**

- сухой хлороводород барбатируют через реакционную массу при температуре не выше 15°C;
- отмывают от HCl и формальдегида 10% раствором хлорида натрия, затем водой.

Выход 60-70% (вследствие образования побочных продуктов).

#### **III. Цианирование**

- по окончании выдержки органический слой последовательно промывают растворами сульфата железа (II), соды и воды;
- отгоняют растворитель;
- проводят вакуумную разгонку. Первую фракцию возвращают на хлорметилирование.

Выход 46% на вератрол с учетом возврата.

Из полученного «гомонитрила» далее получают два разных полупродукта – так называемые гомовератровую кислоту и гомовератриламид.

#### **IV. Гидрирование**

- по окончании восстановления реакционную массу фильтруют от катализатора;
- отгоняют спирт с аммиаком;
- продукт перегоняют под вакуумом.

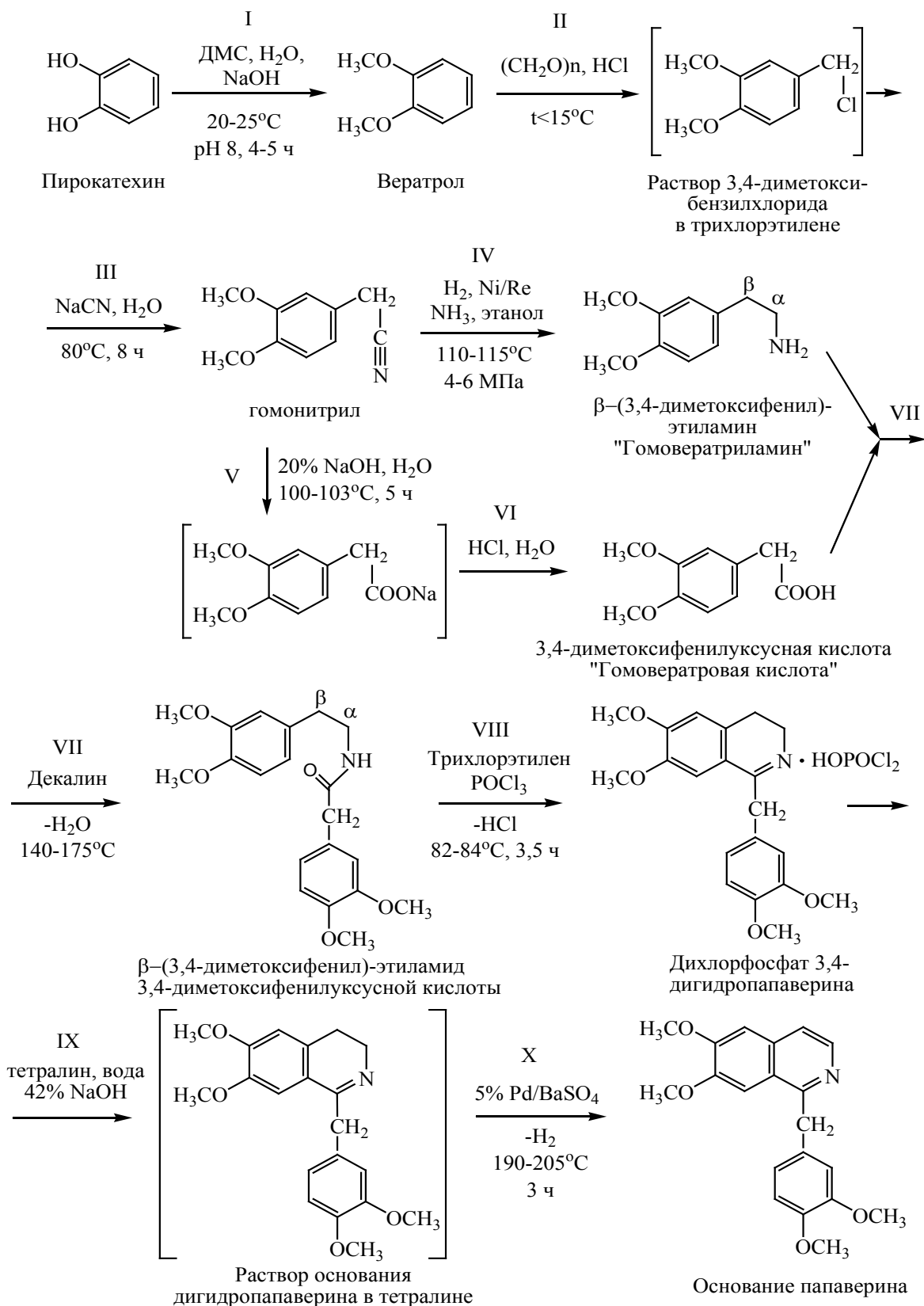
Выход 89-94%.

#### **V. Гидролиз**

## VI. Нейтрализация и выделение

- нейтрализацию проводят 31% водным раствором соляной кислоты до pH 7-7,5;
- очистка углем;
- выделение проводят добавлением 30% раствора соляной кислоты до pH 3-3,5;
- фильтрация и промывка водой.

Выход 84-90%.



**VII. N-ацилирование**

- ведут в декалине при 140-175°C до полной отгонки воды;
- отгонка растворителя под вакуумом;
- кристаллизация остатка из спирта;
- фильтрация, промывка, СУШКА.

Выход 86%.

**VIII. Циклизация (по реакции Бишера-Напиральского)**

- по окончании процесса реакцию массу охлаждают и кристаллизуют при 18-20°C;
- отфильтровывают, промывают ТХЭ или ДХЭ, затем ацетоном.

Выход 92%.

**IX. Выделение основания**

- добавляют 42% раствор гидроксида натрия до pH 9-10;
- органический слой промывают раствором хлорида натрия до pH 6,1-6,5;
- сушат под вакуумом в токе азота или углекислого газа.

**X. Дегидрирование (ароматизация)**

- после выдержки реакцию массу фильтруют от катализатора в горячем виде;
- охлаждают и кристаллизуют при 18°C;
- отфильтровывают под азотом, промывают эфиром, этанолом и сушат.

Выход 84-85%

Папаверина гидрохлорид получают по следующей схеме:



Основание папаверина

Папаверин фармакопейный

Реакционную массу обрабатывают раствором оксида алюминия в сухом ДХЭ, фильтруют и осаждают гидрохлорид (1:1) при 15-20°C. Продукт отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Из маточников отгоняют растворитель (ДХЭ, спирт), подщелачиванием водным аммиаком (под азотом) выделяют основание папаверина и вновь направляют на получение гидрохлорида. Выход 75-80%.

Изложенный метод производства также не лишен серьезных недостатков:

- ✓ дефицит пирокатехина, поэтому разработан вариант синтеза из гваякола. (Однако синтез последнего в ОАО «Фармакон» был закрыт);
- ✓ гидрирование под высоким давлением;
- ✓ каталитическое дегидрирование при высокой температуре;
- ✓ невысокие выходы на ряде стадий (хлорметилирование, цианирование), образование побочных продуктов;
- ✓ применение весьма токсичных видов сырья и полупродуктов.

В связи с этим в ОАО «Пурин» (г.Ирбит) и ВНИХФИ в свое время были разработаны несколько химических схем и технология синтеза так называемого «гомонитрила» из ванилина через вератровый альдегид с выходами до 57-65%, считая на ванилин, лишённые большинства указанных недостатков, но имеющие

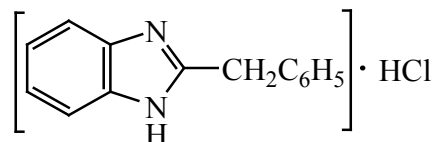
другие. Дальнейшая схема предполагалась той же. Однако до стадии промышленного внедрения эти разработки не были доведены и потому не рассматриваются.

По зарубежным данным известны многочисленные варианты синтеза вератрового альдегида через, например, 3,4-диметокси-β-нитростирол с выходом на гомовератриламин и пирокатехиновую схему («Мерк», Германия) или ва -(3,4-диметоксифенил)-β-метоксиэтиламин и далее по пирокатехиновой схеме (фирма «Гофман-Ля-Роше»). Очевидно, что в последнем варианте отсутствует стадия дегидрирования, а используется на стадии ароматизации деметоксилирование.

Что касается производства очень важного препарата Но-шпы, то он в СССР не производился (импорт из Венгрии) и не производится в России. Однако принципы его синтеза очень близки к изложенным данным по синтезу папаверина из тех же видов исходного сырья.

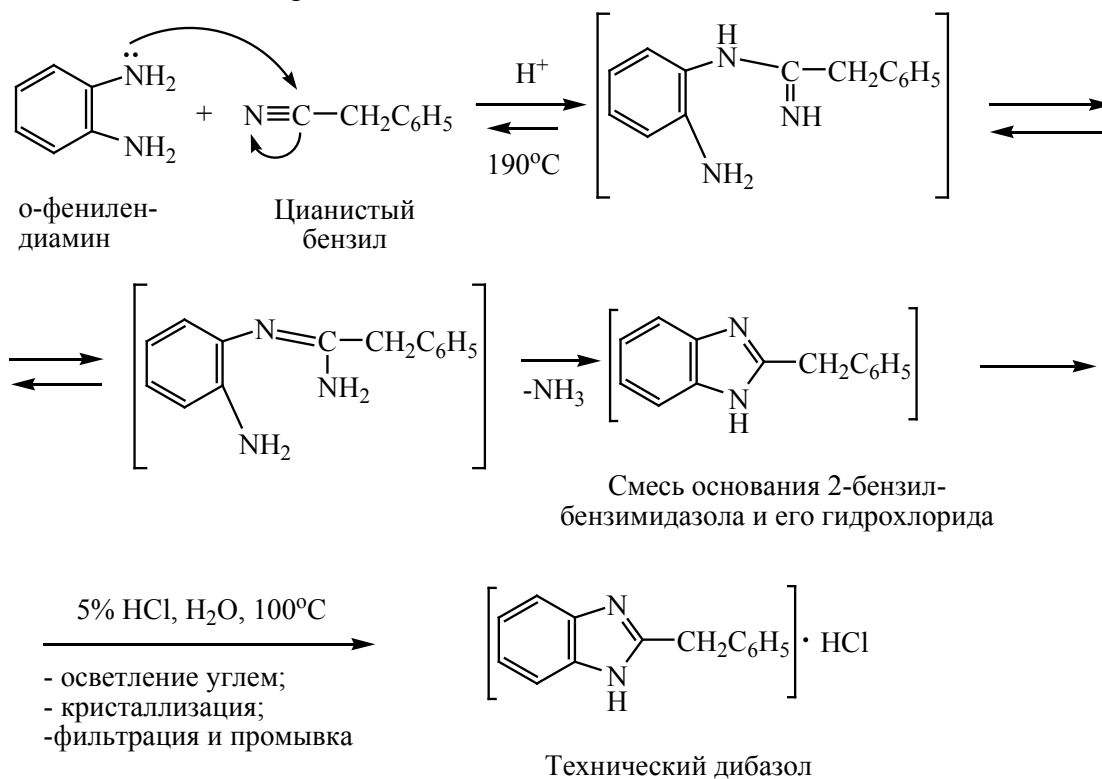
Как указывалось ранее, к сердечно-сосудистым средствам относятся также многочисленные производные других классов органических соединений. Отметим некоторые из них.

#### ДИБАЗОЛ (2-бензилбензимидазола гидрохлорид)



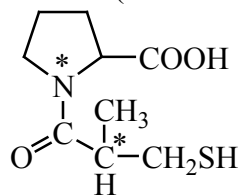
Это оригинальный отечественный препарат, широко применяется в комбинированных средствах, а также для профилактики гриппа.

В настоящее время дибазол получают в промышленности прямой конденсацией орто-фенилендиамина и цианистого бензила в присутствии 3% соляной кислоты при 190°C по схеме:



Очистка проводится перекристаллизацией из дистиллированной воды, с обработкой углем. Выход до 80-85% на орто-фенилендиамин.

КАПТОПРИЛ (капотен и др. синонимы)

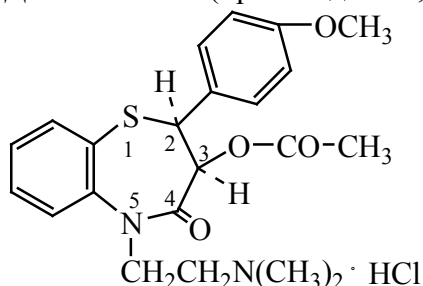


1-[(2S)-3-меркапто-2-метил-пропионил]-L-пролин

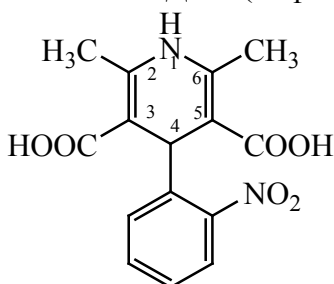
Относится к так называемым ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента, очень эффективен при гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркте миокарда. Создано большое число его аналогов более позднего поколения ингибиторов АТФ.

Среди антигипертензивных средств в последние несколько десятилетий особенно популярны и широко применяются до сих пор так называемые антагонисты ионов кальция, в основном, благодаря благоприятному профилю побочных эффектов. К ним относятся вещества разной химической структуры, среди которых особо можно отметить следующие:

ДИЛТИАЗЕМ (производное 1,5-бензотиазепина)



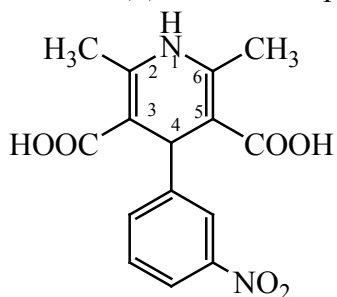
ФЕНИГИДИН (нифедипин и др. синонимы) + производное 1,4-дигидропиридина:



диметилый эфир 2,6-диметил-4-(2'-нитрофенил)-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты

Является представителем первого поколения антагонистов кальция – производных 1,4-дигидропиридина. Создано большое число препаратов последующих «поколений» в этом ряду, например, нимодипин, нитрендипин, фелодипин, амлодипин (амлодипин, норваск), нимидипин, никардипин и др.

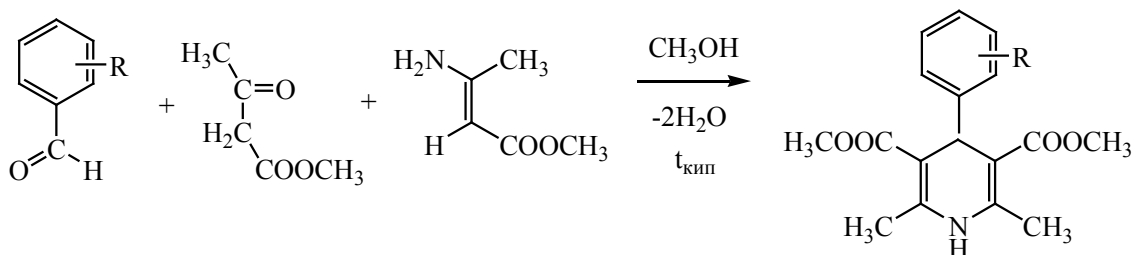
Многие из них очень близки по строению к нифедипину, например, НИТРЕНДИПИН – нитрогруппа находится в мета-положении бензольного кольца:



Субстанции этого ряда в СССР и в России не производились.

Синтез производных 1,4-дигидропиридина, как известно, основан на модифицированном методе Ганча – трех компонентной конденсации соответствующих

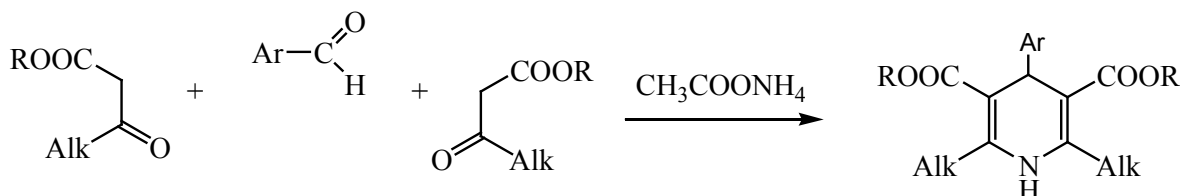
производных бенальдегида с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты и метиловым эфиром  $\beta$ -аминокротоновой кислоты (при стехиометрическом соотношении реагентов) по схеме:



Конденсацию обычно ведут при кипячении реагентов в метаноле в течение 6-10 часов, с последующей отгонкой растворителя и кристаллизацией остатка из спиртов (например, метанола или водного метанола), выход до 85-90%.

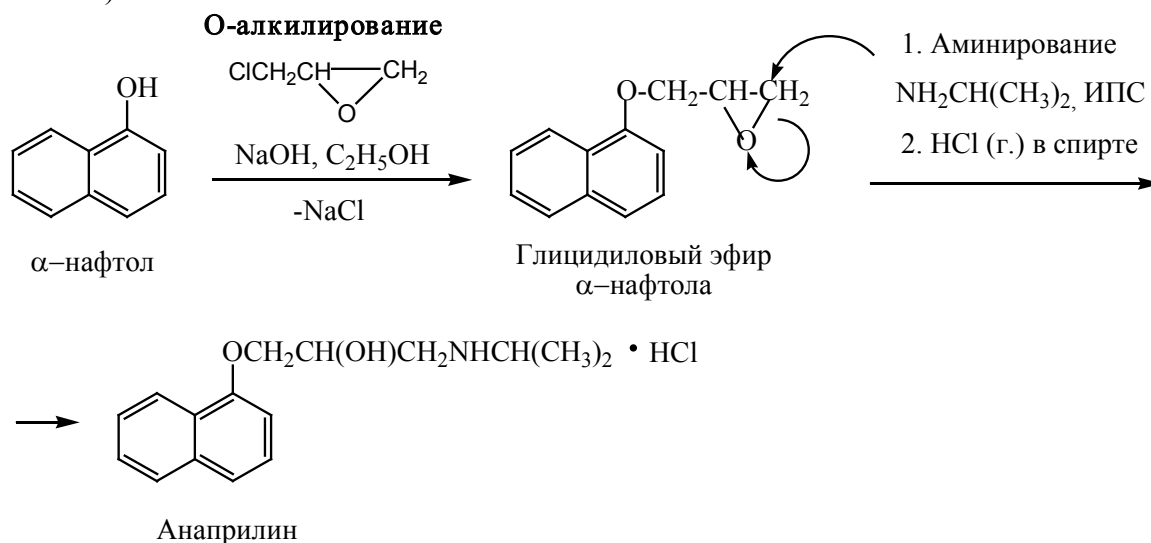
При этом, метиловый эфир  $\beta$ -аминокротоновой кислоты получают реакцией метилового эфира ацетоуксусной кислоты в метаноле с 5% избытком 25% водного аммиака при 15-25°C с выходом 90%.

По другому варианту ведут конденсацию соответствующих производных ароматических альдегидов с ацетоуксусным эфиром и его производными в присутствии ацетата аммония.



Недостатком метода является невысокие селективность и выход целевых продуктов.

К числу очень необходимых и популярных препаратов антиангинального действия относятся, как уже указывалось,  $\beta$ -адреноблокаторы. Так, например, АНАПРИЛИН входит в перечень жизненно необходимых лекарственных средств и издавна применяется в медицине (пропранолола гидрохлорид). Основными производителями его являются фирмы Великобритании (Imperial Chem. Industries Limited), Германии (Pharma), США (American Home Product). В России предложена следующая химическая схема синтеза анаприлина, типичная для синтеза соединений сходного строения (РНЦ «Прикладная химия»):



Получены исходные данные для проектирования опытно-промышленного производства применительно к Опытному заводу РНЦ «Прикладная химия» мощностью 10 т/г. Способ производства имеет положительное решение на изобретение от 1995 г.