

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Общая характеристика транквилизаторов. Химическая классификация

Следующей, особо практически важной группой успокаивающих (психотропных) средств являются транквилизаторы. Это лекарственные вещества, способные угнетать межнейронную передачу нервных импульсов в структурах промежуточного и спинного мозга, уменьшать возбудимость подкорковых областей мозга, тормозить образование и действие дофамина и норадреналина в его структурах, усиливать процессы торможения в системах головного мозга, где нейромедиатором является ГАМК, оказывать блокирующее влияние на холинергические системы мозга.

В результате транквилизаторы оказывают успокаивающее действие на ЦНС без выраженного антипсихотического эффекта: снимают чувство беспокойства, страха, напряжения, тревоги невротического происхождения, оказывают выраженное в разной степени мышечно-расслабляющее (миорелаксантное) и противосудорожное действие, а в некоторых случаях снотворное действие.

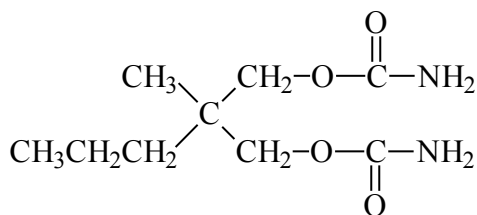
Поэтому транквилизаторы, в отличие от нейролептиков, применяют при менее выраженных нарушениях функций ЦНС - в основном, при неврозах с состоянием психического напряжения, страха, беспокойства, при утомляемости и неустойчивости настроения. Применяют их также в качестве снотворных средств, для купирования алкогольной абстиненции, при подготовке к операциям. Они нашли очень широкое применение не только в психиатрической и неврологической практике, но и в других областях практической медицины, в том числе в амбулаторной практике. В то же время их нельзя назначать до и во время работы водителям, операторам и лицам других подобных профессий.

Среди транквилизаторов имеются представители различных классов органических веществ, из которых мы познакомимся со следующими тремя основными химическими группами:

- 1) Сложные эфиры производного пропан-1,3-диола и карбаминовой кислоты (карбаматы пропандиола).
- 2) Сложные эфиры бензиловой кислоты и производных диалкиламиноалканолов (производные дифенилметана).
- 3) Производные 1,4-бензодиазепина.

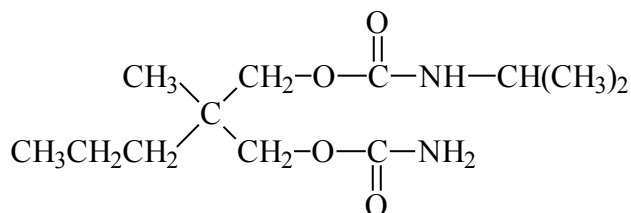
Сложные эфиры производного пропан-1,3-диола и карбаминовой кислоты

К указанной группе относится мепротан (мепробамат), имеющий следующее строение:



Дикарбамат 2-метил-2-(н-пропил)-пропандиола-1,3

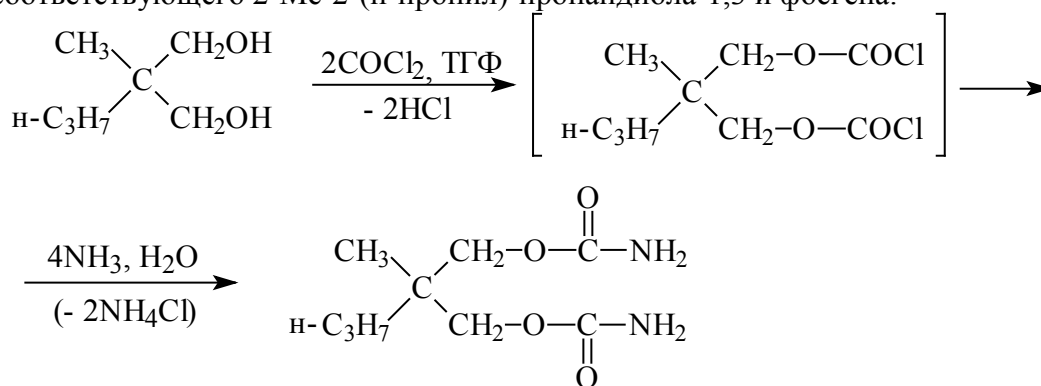
Исключенный из Государственного реестра лекарственных средств России, менее активный изопретан выпускается в ряде стран (например, скутамил в Венгрии) и имеет близкое строение:



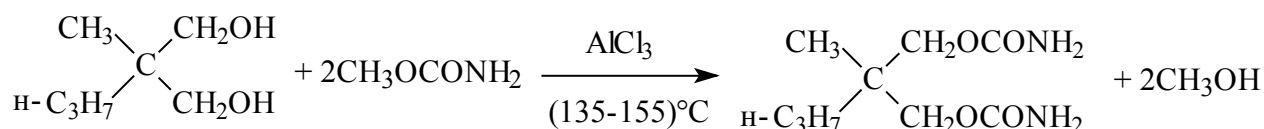
Дикарбамат 2-метил-N-изопропил-2-(н-пропил)-пропандиола-1,3

Синтез мепротана

В 1951 г. в США была предложена следующая химическая схема синтеза мепротана из соответствующего 2-Ме-2-(н-пропил)-пропандиола-1,3 и фосгена:

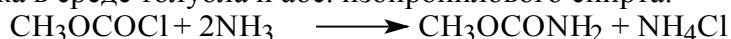


Однако, использование фосгена затрудняет ее применение в реальной промышленной практике. Более приемлемы методы получения мепротана из производного пропандиола и простейших уретанов (например, метилуретана) нагреванием их в присутствии алкоголятов натрия, алюминия или в присутствии хлористого алюминия. Последний метод нашел применение в России:



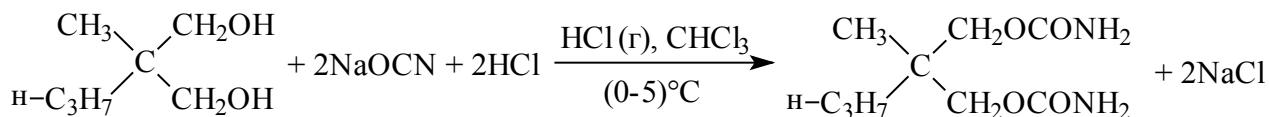
Реакцию О-ацилирования ведут в аппарате с прямым теплообменником, при интенсивном перемешивании под вакуумом и температуре в начале процесса 135°C и в конце его - до 155°C. Выделяющийся метанол отгоняют в сборник. Остаток растворяют в воде при 85-90°C, кристаллизуют при охлаждении до (18-20)°C и отфильтровывают. Очистку ведут перекристаллизацией из 17%-го (масс.) этанола с осветлением активированным углем.

Метилуретан в данном производстве получают из товарного метилового эфира хлоругольной кислоты, получаемого из химической промышленности, и газообразного аммиака в среде толуола и абс. изопропилового спирта:



Однако, практический выход мепротана (около 29%, считая на метилхлоругольный эфир) намного ниже указываемого в литературе (до 61%).

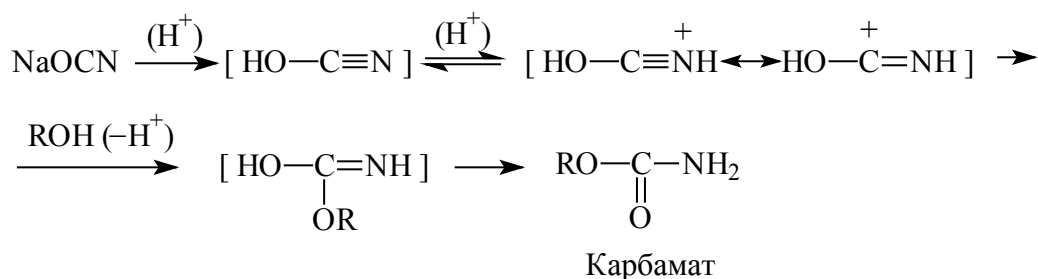
Вероятно, наиболее простым и приемлемым методом синтеза мепротана является оригинальная отечественная схема, приведенная ниже:



В реакторе готовят раствор производного пропандиола в сухом хлороформе, прибавляют цианат натрия, охлаждают до $(0-2)^\circ\text{C}$ и в полученную суспензию при активном перемешивании по барботеру подают сухой хлороводород, поддерживая температуру $(0-5)^\circ\text{C}$. Общее время процесса до 24-30 часов.

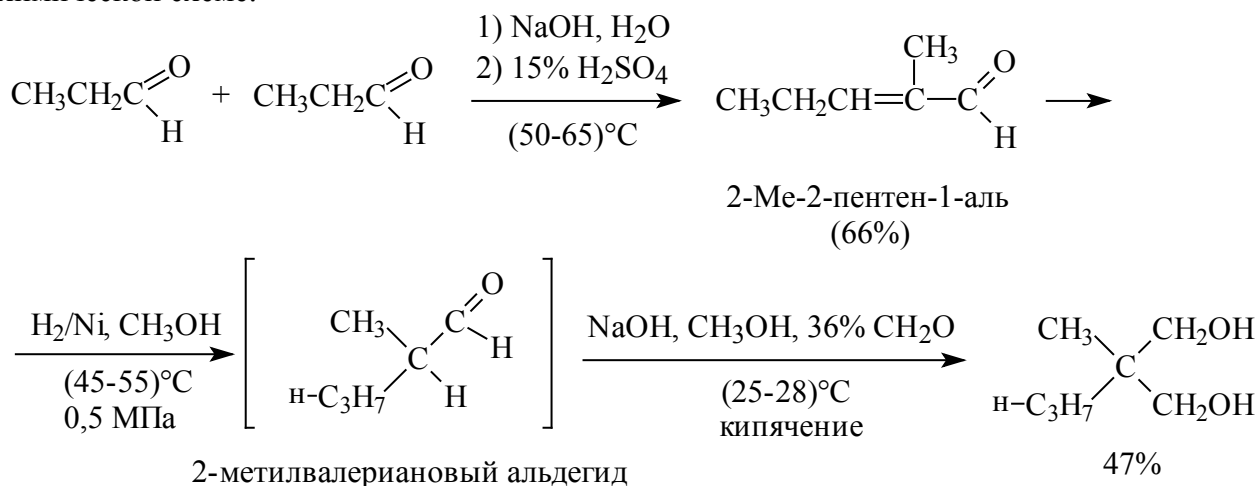
Затем хлороформ отгоняют при 45°C под вакуумом и выделяют мепротан как было указано выше. Выход 62,5%, считая на "пропандиол".

Роль хлороводорода заключается в выделении из соли свободной циановой кислоты и кислотном катализе реакции нуклеофильного присоединения гидроксигруппы "пропандиола" с образованием карбамата:



Очевидно, что недостатками этой схемы являются большая длительность процесса и необходимость барботажа больших количеств сухого хлороводорода.

Что касается 2-метил-2-(н-пропил)-пропандиола-1,3, то его получают из химической промышленности, где его синтезируют из пропионового альдегида по следующей химической схеме:



В этой схеме интересно проведение процесса оксиметилирования 2-метилвалерианового альдегида и последующей перекрестной реакции Канницаро с формальдегидом без выделения промежуточного продукта. Выход по схеме составляет 31%, считая на пропионовый альдегид. Технический 2-метил-2-(н-пропил)-пропандиол-1,3 выделяют после отгонки метанола и подкисления соляной кислотой до pH 4,0 экстракцией дихлорэтаном с последующей фракционированной вакуум-разгонкой. Основную фракцию ($T_{\text{кип}} = 107-110^\circ\text{C}$ при 4 мм) затем кристаллизуют из дихлорэтана при $(2-3)^\circ\text{C}$.

1.4.3. Сложные эфиры бензиловой кислоты и производных диалкиламиноалканолов

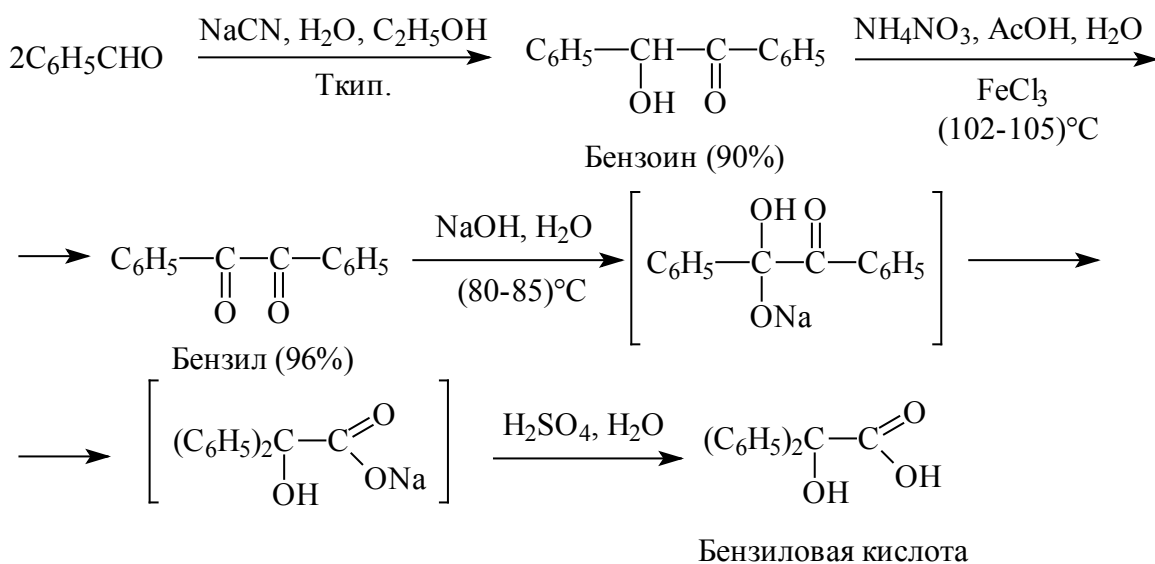
Промышленная схема синтеза амизила

В принципе для синтеза амизила может быть использован любой из традиционных методов получения сложных эфиров. Однако, в промышленности применяют метод прямого О-алкилирования карбоксильной группы бензиловой кислоты 2-диэтиламиноэтил-1-хлоридом, облегчаемого присутствием основной диэтиламиногруппы. Включая получение названных промежуточных продуктов, схема должна включать следующие технологические стадии производства:

- 1) Получение бензиловой кислоты.
- 2) Получение 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида.
- 3) Получение технического и фармакопейного амизила.

Получение бензиловой кислоты.

Бензиловую кислоту получают бензиловой перегруппировкой бензила, получаемого в две стадии из бензальдегида по схеме:



Бензоиновую конденсацию бензальдегида ведут при кипячении в водном этаноле в присутствии каталитических количеств цианистого натрия. Бензоин кристаллизуют при (10-12)^oC, отфильтровывают, промывают водным этанолом и водой. Выход при возврате маточников достигает 90%. Загрязненные выводимые из цикла маточники после отгонки водного спирта направляют на обезвреживание от цианидов обработкой растворами FeSO₄ или гипохлорита кальция.

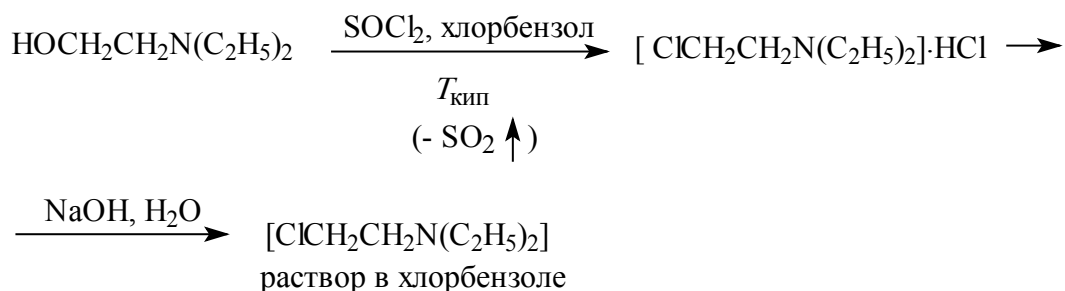
Полученный бензоин окисляют нитратом аммония в присутствии хлорного железа и соляной кислоты при кипячении массы в 20% уксусной кислоте, определяя конец окисления по температуре плавления осадка в отжатой и высушенной пробе (не менее 94^oC). После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход бензила составляет (94-96)% от теории. Известны многочисленные варианты окисления бензоина. По одному из них окисление ведут в уксусной кислоте 71% азотной кислотой при температуре около 100^oC в течение 2 часов. После охлаждения массы, разбавления ее водой, продукт отфильтровывают и промывают водой. Выход продукта с T_{пл} (90-92)^oC в пределах (93-98)% от теории. Недостатком этого варианта является более низкая температура плавления полученного бензила и выделение в ходе окисления окислов азота, в отличие от промышленной методики.

Бензиловую перегруппировку бензила ведут нагреванием его в 10% водном растворе едкого натра при активном перемешивании и температуре (80-85)^oC до растворения

остатка бензила. Полученный раствор натриевой соли бензиловой кислоты осветляют активированным углем, отфильтровывают уголь и из щелочного маточника осаждают бензиловую кислоту подкислением серной кислотой по конго. Продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход до 94% на бензил.

Получение 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида.

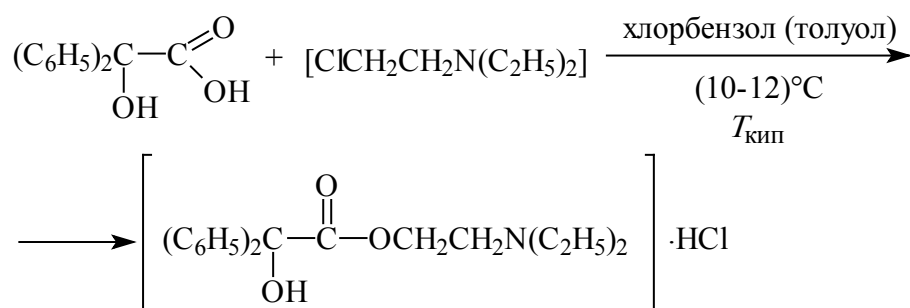
Алкилирующий агент - 2-диэтиламиноэтил-1-хлорид получают известным из курса "Общие методы биоорганического синтеза" и из предыдущей темы способом - хлорированием товарного 2-диэтиламиноэтанола хлористым тионом при кипячении реагентов в среде органических растворителей, например, в хлорбензоле или толуоле по схеме:



Выделение основания ведут водным раствором едкого натра при температуре не выше (40-50)°C с последующим отделением хлорбензольного раствора. Выход основания достигает 85% от теории.

Получение технического и фармакопейного амизила.

Реакцию О-алкилирования ведут путем слива раствора 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида в хлорбензоле (или толуоле) на раствор бензиловой кислоты в том же растворителе при активном перемешивании и температуре массы не выше (10-12)°C:



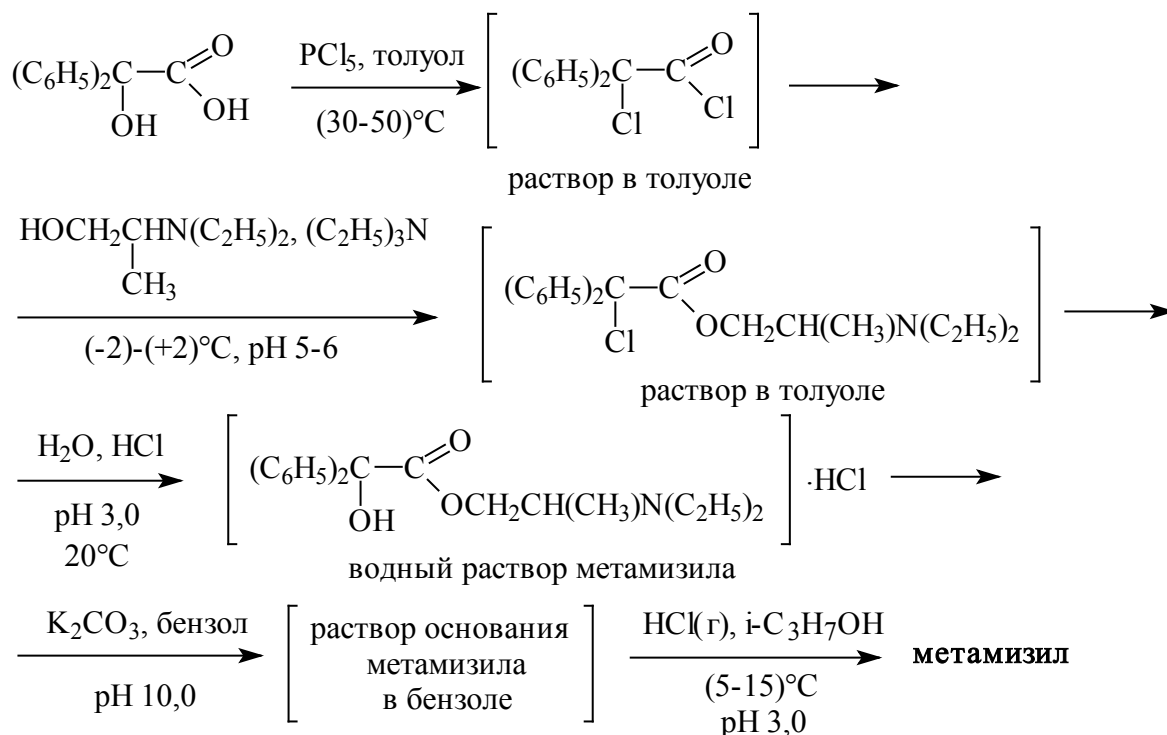
Затем повышают температуру до кипения массы и выдерживают 4 часа. После охлаждения до 15°C и кристаллизации технический амизил отфильтровывают и промывают хлорбензолом (или толуолом).

Фармакопейный продукт получают перекристаллизацией из этанола с осветлением активированным углем. После фильтрации угля продукт кристаллизуют при 0°C, отфильтровывают, промывают спиртом и сушат.

Практический выход фармакопейного амизила с учетом переработки маточников составляет около 55% на бензиловую кислоту или 27,7%, считая на гидрохлорид 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида. По литературным данным выход достигает 87%, считая на бензиловую кислоту.

Известен вариант О-алкилирования гидрохлоридом 2-диэтиламиноэтил-1-хлорида без выделения его основания. В этом случае процесс ведут в присутствии эквивалентного количества едкого натра в среде хлорбензола.

Интересно отметить, что применение такой же химической схемы для синтеза метамизила из бензиловой кислоты и 2-диэтиламинопропил-1-хлорида дало худший результат. В связи с этим, для получения метамизила была разработана и внедрена иная, более сложная схема (ИЭМ РАМН, АООТ "Фармакон"):

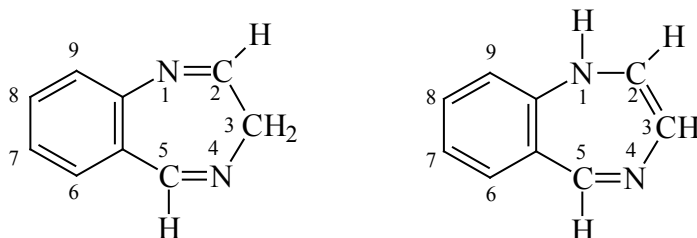


Выход метамизила составил 20,8%, считая на 2-диэтиламинопропанол, или 16,5% в пересчете на бензильную кислоту, что также намного ниже, чем в синтезе амизила. В технологическом отношении, а также с экологической точки зрения, очевидно, эта схема значительно сложнее, несмотря на отсутствие стадии получения диэтиламинопропилхлорида.

Производные 1,4-бензодиазепина

Строение и применение транквилизаторов - производных 1,4-бензодиазепина

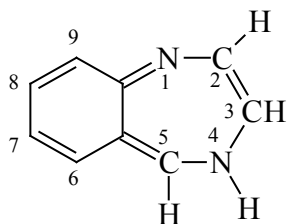
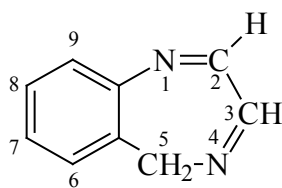
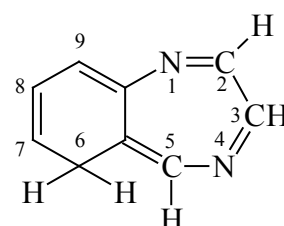
В основе структуры данных лекарственных веществ лежит структура 1,4-бензодиазепина двух типов (3*H*-... и 1*H*-...):



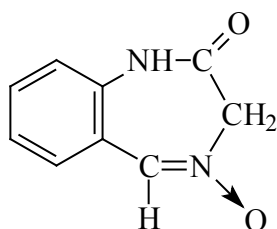
3*H*-1,4-бензодиазепин

1*H*-1,4-бензодиазепин

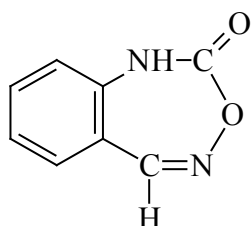
Дело в том, что данные структуры являются примером циклических соединений с т.н. "обозначенным водородом", в которых после распределения максимального числа сопряженных двойных связей остается звено -CH₂- или -NH- с т.н. лишним ("обозначенным") водородом, символ которого изображается курсивом. Для незамещенных гипотетических структур обозначение типа 1*H*- или 3*H*- носит в основном условный характер, однако для замещенных соединений указанные и возможные другие структуры становятся реальными и различными изомерами, которые необходимо различать. Так, кроме указанных, возможны 4*H*-, 5*H*- и другие 1,4-бензодиазепины:

4*H*-1,4-бензодиазепин5*H*-1,4-бензодиазепин6*H*-1,4-бензодиазепин

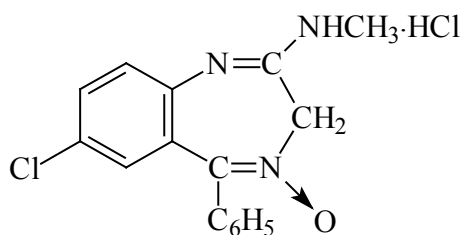
Сложность строения обусловила даже ошибку в определении строения первого из производных 1,4-бензодиазепина, полученного в 1926 году Ауверсом и Фрезе - 1*H*-1,4-бензодиазепин-4-*N*-оксида (установлено лишь в 1968 г. Л.Штернбахом и сотр.):



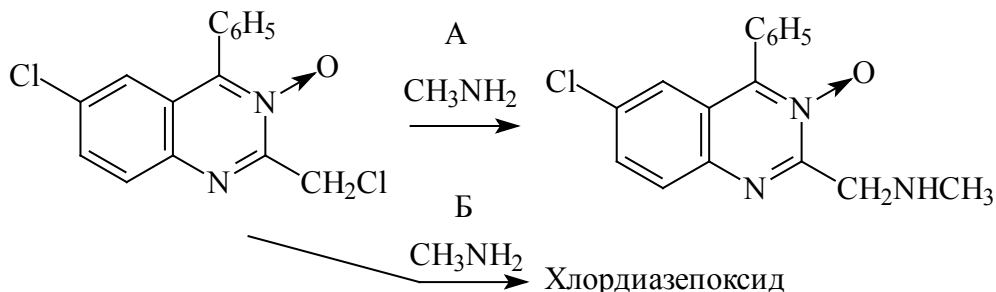
Первооткрыватели же приписали ему структуру 1,2,3,4-тетрагидро-4,1,5-бензоксадиазоцин-2-она:



В последующие годы появлялись отдельные сообщения о синтезе представителей данного класса. В 60-е годы начинается расцвет химии 1,4-бензодиазепинов в связи с созданием исследователями фирмы "Гоффман ля Рош" (Л.Штернбах, Л.Ронделл и др.) первого высокоэффективного транквилизатора данной группы - хлордiazепоксида (элениума, хлозепада):

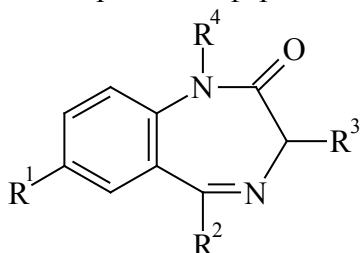


Поучительно, что последний был синтезирован случайно при попытке синтеза 2-алкиламинометильных производных 4-фенил-6-хлорхиназолин-3-*N*-оксида по схеме (А):



Однако, реакция привела к образованию хлордиазепоксида (схема Б) в результате ряда сложных химических превращений, приведших к перегруппировке с расширением 6-членного пиридинового цикла до 7-членного 1,4-бензодиазепинового.

Вслед за хлордиазепоксидом были синтезированы и нашли применение более активные и интересные в фармакологическом отношении препараты общей структуры:



диазепам: $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$;

оксазепам: $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = \text{OH}$, $R^4 = \text{H}$;

нитразепам: $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = R^4 = \text{H}$;

клоназепам: $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = R^4 = \text{H}$;

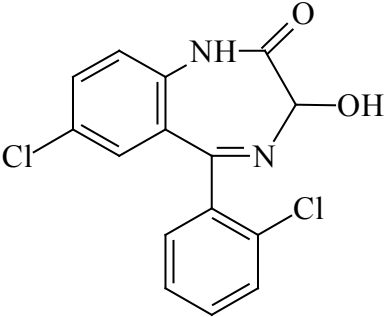
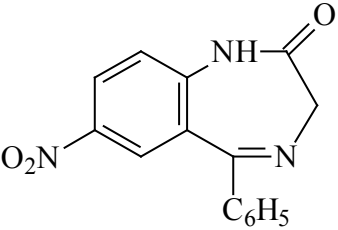
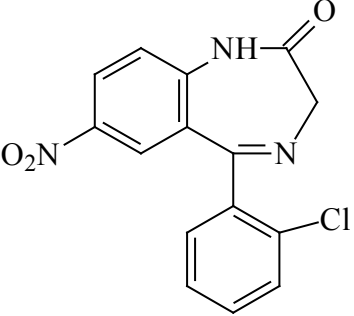
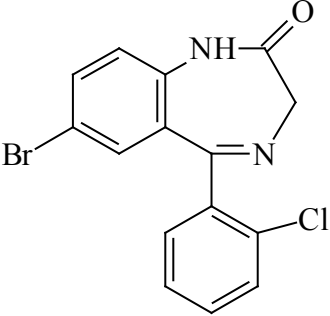
и другие производные дигидро-1(3*H*)-1,4-бензодиазепин-2-она.

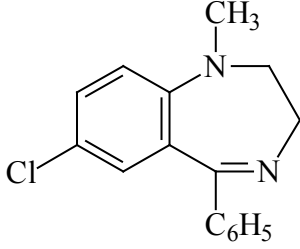
В 70-х годах широкие исследования транквилизаторов данной химической группы были предприняты в АН УССР и Государственном Университете им.Мечникова (Одесса) С.А.Андронати, А.В.Богатским и др.

Большинство важных в практическом отношении производных 1,4-бензодиазепина имеют общие структурные фрагменты - оксогруппу в 2-положении, фенил- или замещенный фенил- в 5-положении и заместитель в 7-положении (Cl, Br, NO₂).

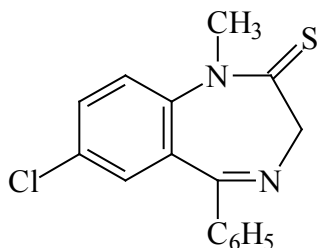
Важнейшие представители, применяемые в России, приведены в таблице:

№ п/п	Формула, химическое номенклатурное название	Название препарата (синоним)
1.	<p>7-хлор-1,2-дигидро-1-метил-5-фенил-3<i>H</i>-1,4-бензодиазепин-2-он</p>	Сибазон (диазепам, реланиум, седуксен)
2.	<p>7-хлор-2,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-1<i>H</i>-1,4-бензодиазепин-2-он</p>	Нозепам (оксазепам, тазепам)

№ п/п	Формула, химическое номенклатурное название	Название препарата (синоним)
3.	 <p data-bbox="331 622 1005 689">7-хлор-5-(о-хлорфенил)-2,3-дигидро-3-гидрокси- -1<i>H</i>-1,4-бензодиазепин-2-он</p>	Лоразепам (тавор, ативан)
4.	 <p data-bbox="331 963 750 1037">7-нитро-1,2-дигидро-5-фенил- -3<i>H</i>-1,4-бензодиазепин-2-он</p>	Нитразепам (эуноктин, ра- дедорм)
5.	 <p data-bbox="331 1395 853 1480">7-нитро-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро- -3<i>H</i>-1,4-бензодиазепин-2-он</p>	Клоназепам
6.	 <p data-bbox="331 1839 837 1917">7-бром-5-(о-хлорфенил)-2,3-дигидро- -1<i>H</i>-1,4-бензодиазепин-2-он</p>	Феназепам (оригинальный отечественный препарат)

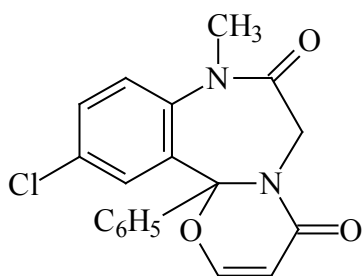
№ п/п	Формула, химическое номенклатурное название	Название препарата (синоним)
7.	 <p>7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин</p>	Мезапам (медазепам, нобриум, рудотель)

В настоящее время создано свыше 30 различных препаратов с транквилизирующей, противосудорожной, миорелаксантажной и снотворной активностью. Среди них, например, сулазепам - 2-тиоаналог сибазона:

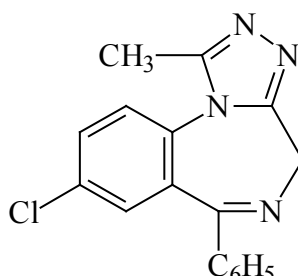


Установлено, что он в процессе метаболизма превращается в сибазон, далее - в нозепам.

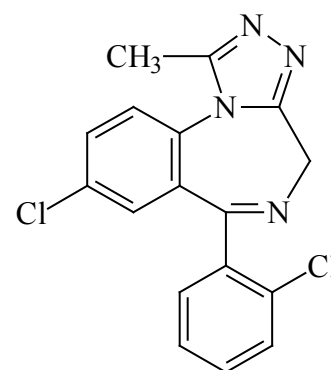
В последние годы интенсивно изучаются 1,4-бензодиазепины с аннелированными в различных положениях (например, 1,2- или 4,5-) гетероциклами. Наиболее интересны из них разрешенные к применению в зарубежной медицинской практике в качестве психотропных средств кетазолам, алипразолам и триазолам:



кетазолам



алипразолам



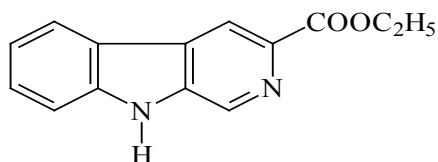
триазолам

Следует отметить, что большинство препаратов этого ряда являются производными 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепина.

Необходимо также обратить внимание на широкий фармакологический спектр препаратов этого класса. Для одних из них наиболее характерным является анксиолитическое (транквилизирующее) действие, для других (клоназепам, феназепам) - противосудорожное, а такие препараты, как нитразепам и тот же феназепам, в основном используются в качестве снотворных средств.

Применение современных методов исследования позволило достаточно тщательно разобраться в особенностях метаболизма и фармакокинетики препаратов 1,4-

бензодиазепинового ряда. В ряде случаев оказалось, что фармакологический эффект данных препаратов в значительной степени обусловлен действием их метаболитов на ЦНС. Изучение влияния бензодиазепинов на нейромедиаторные системы показало, что они являются синергистами ГАМК - гамма-аминомасляной кислоты. Наиболее важным достижением в изучении механизма действия 1,4-бензодиазепинов явилось открытие специфических бензодиазепиновых рецепторов в мозге животных и человека, отличающихся высокой избирательностью к веществам с бензодиазепиновой структурой. Ведутся активные поиски лигандов к бензодиазепиновым рецепторам, среди которых в 1980 г. выделен этиловый эфир т.н. β -карбонилловой кислоты (Ц.Бреструп, Дания):



Однако вопрос о природе эндогенных лигандов бензодиазепиновых рецепторов пока окончательно не выяснен. Его решение, возможно, откроет перспективы создания принципиально новых психотропных средств.

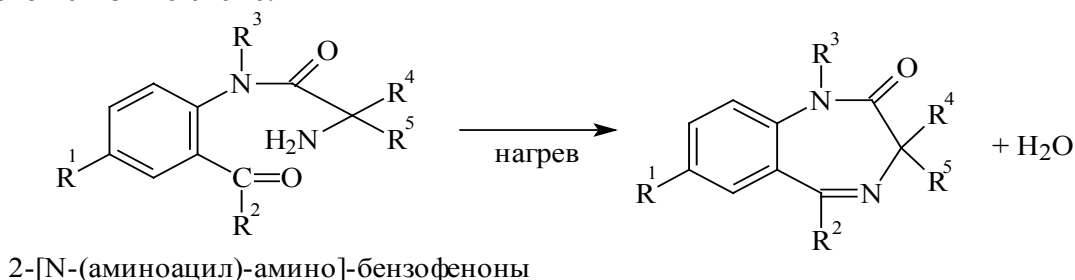
За сравнительно короткий период бензодиазепины получили очень широкое применение в клинике нервно-психических расстройств (при неврозах, тревожных и депрессивных состояниях), хирургии (при подготовке к операциям), акушерстве, гинекологии, педиатрии, при бессоннице на почве нервных расстройств, при лечении хронического алкоголизма (для купирования алкогольной абстиненции). Применение их в животноводстве в качестве противострессовых средств дает высокий экономический эффект. В 70-80-х годах среди лекарственных веществ бензодиазепины занимали второе место (после ацетилсалициловой кислоты) по частоте применения. Так, в США к 1977 г. общее потребление бензодиазепиновых препаратов составило 8000 т.

Химия и технология получения производных 1,4-бензодиазепина

В настоящее время целый ряд известных препаратов рассматриваемой группы производится отечественной промышленностью - феназепам, нозепам (с 1978 г.), сибазон - с 1979 г. Позже было освоено производство нитразепама, мезапама, хлозепада.

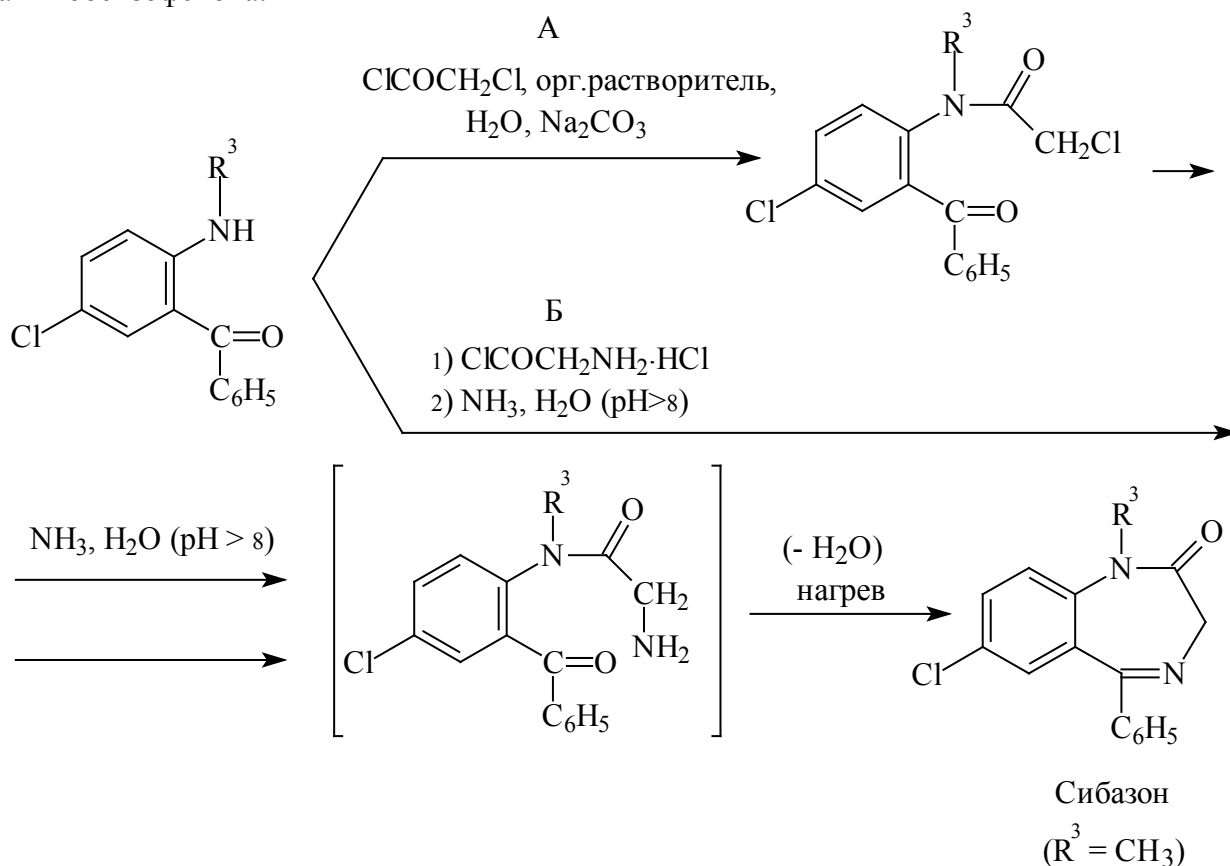
Естественно, что наиболее разработаны способы получения наиболее важных представителей - прежде всего 1,2-дигидро-3H- или 2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепинов. Способ получения хлордiazепоксиды (хлозепада) взаимодействием 3-окси 2-хлорметил-4-фенил-6-хлорхиназолина с метиламином, протекающим с расширением 6-членного пиримидинового цикла до diaзепинового, был показан выше и является типичным только для синтеза 4-N-окисей 3H-1,4-бензодиазепинов.

Основные методы синтеза 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов сводятся в конечном счете к получению 2-[(N-аминоацил)-амино]-бензофенонов (содержащих в кольце, а также при атомах азота и углерода ацильной группы соответствующие требуемой структуре заместители), легко циклизирующихся далее в бензодиазепиноны с образованием азометиновой связи по схеме:



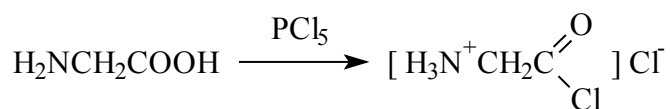
Однако, в качестве ключевых соединений при получении 1,4-бензодиазепинов используются и многие другие вещества.

Следует обратить внимание и на выбор метода синтеза производных 2-[(N-аминоацил)-амино]-бензофенонов, которые, например, могут быть получены по следующим двум принципиальным схемам (А и Б) из соответствующих производных 2-аминобензофенона:

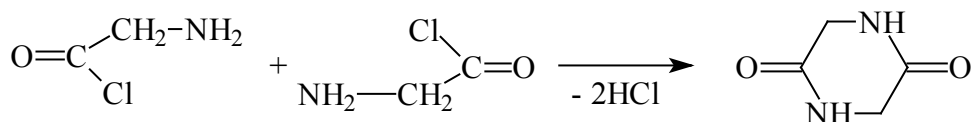


Несмотря на то, что путь Б короче, необходимо учитывать *большую* труднодоступность и стоимость гидрохлорида хлорангидрида аминокусусной кислоты по сравнению с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты. К тому же путь А и более технологичен, т.к. применение органического растворителя и воды на стадии ацилирования по видоизмененному методу Шоттена-Баумана обеспечивает гомогенность реакционной массы в соответствующих фазах и высокую скорость процесса, причем в более мягких условиях.

Тем не менее, путь Б также нашел применение, например, в производстве феназема. При этом гидрохлорид хлорангидрида аминокусусной кислоты получают взаимодействием глицина (аминокусусной кислоты) с наиболее активным из соответствующих реагентов - пентахлоридом фосфора в сухом хлороформе:

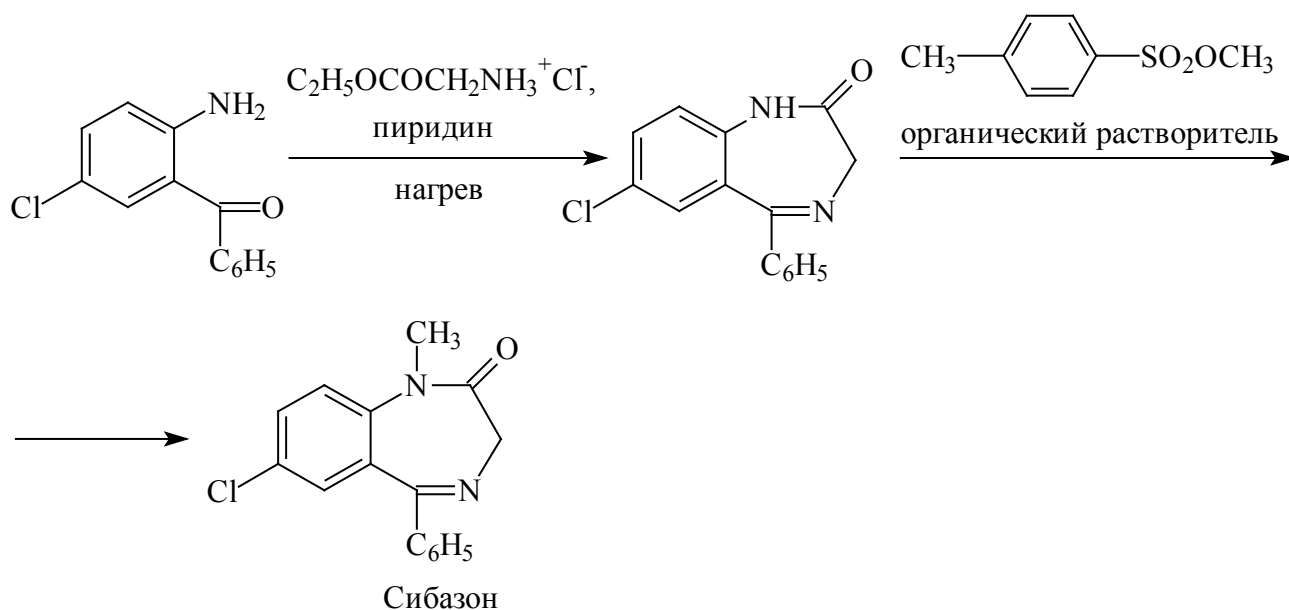


Очевидно, что соль не растворяется в хлороформе и других органических растворителях, что осложняет последующее N-ацилирование. Попытки же выделения основания хлорангидрида аминокусусной кислоты предварительно или в ходе N-ацилирования приводят к побочным реакциям, например, к образованию 2,5-дикетопиперазина в результате легкой самоконденсации двух молекул основания:



В связи с этим, более предпочтительным является путь А, который используется не только в производстве сибазона, нитразепама, но и в производстве нозепама и хлозепада.

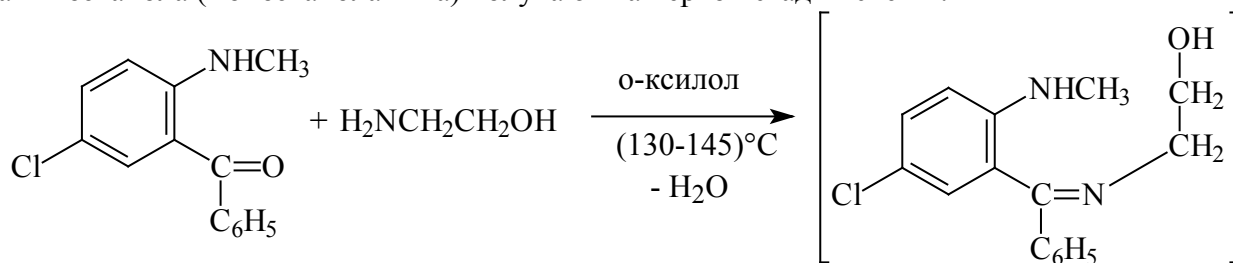
Кроме хлорангидридов соответствующих карбоновых кислот для ацилирования ароматической аминогруппы 2-аминобензофенонов возможно применение также соответствующих сложных эфиров. Так, для синтеза диазепама (сибазона) предложена следующая одностадийная схема конденсации с использованием гидрохлорида этилового эфира аминокусусной кислоты нагреванием в пиридине с последующим метилированием промежуточного 7-хлор-1,2-дигидро-5-фенил-3H-1,4-бензо-дiazепин-2-она метилтозилатом по схеме:



В связи с этой схемой излишне говорить о серьезных экологических проблемах широкого применения пиридина. Известно, что и получение гидрохлорида этилового эфира аминокусусной кислоты связано со значительными технологическими трудностями. На стадии же метилирования необходимо также решение проблемы отхода - пара-толуолсульфокислоты. Таким образом, последний путь построения структуры бензодиазепина (конкретно, сибазона) явно уступает двум предыдущим.

Как видно, во всех обсужденных вариантах образования 1,4-бензодиазепиновой структуры, последней ступенью является образование азометиновой связи.

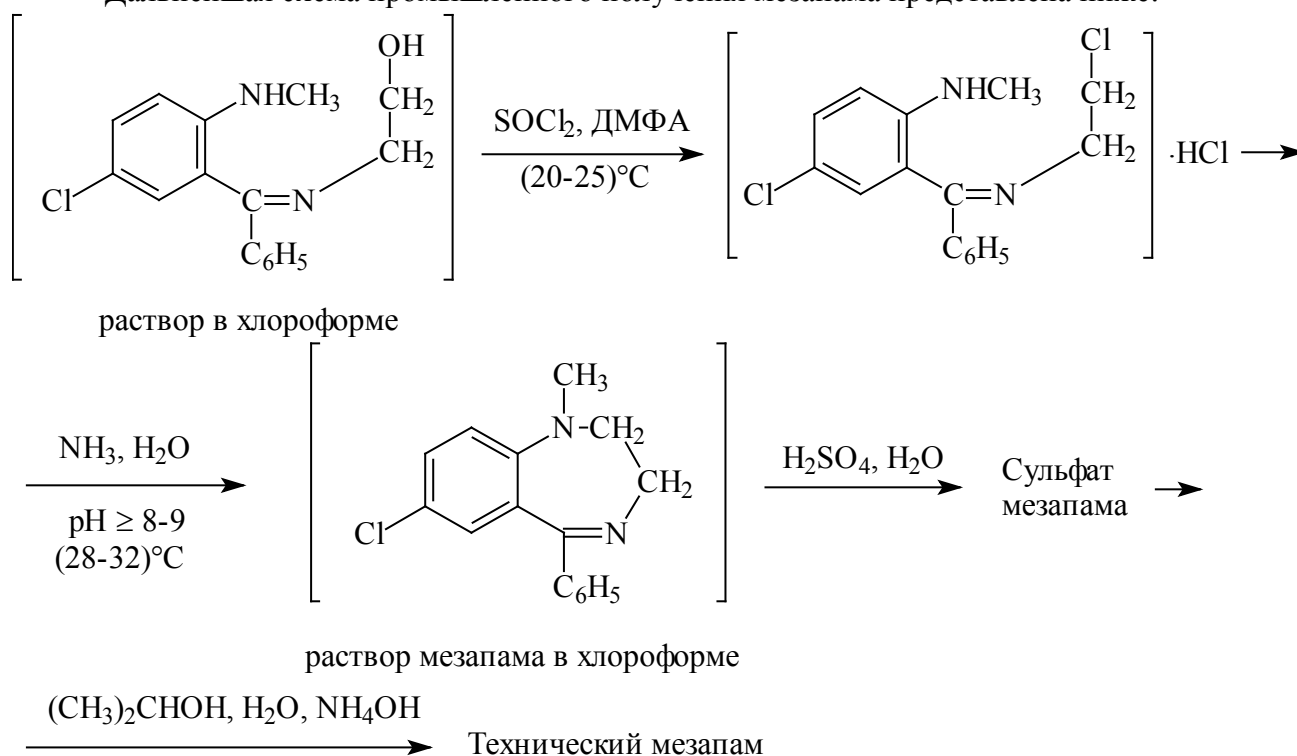
Однако, в синтезе мезапама легко реализуется альтернативный путь, по которому, наоборот, соответствующий "азометин" 2-метиламино-5-хлорбензофенона и 2-аминоэтанола (моноэтаноламина) получают на первой стадии схемы:



Конденсацию ведут при (130-145)°С в орто-ксилоле с отгонкой выделяющейся воды в виде тройной азеотропной смеси (о-ксилол-моноэтаноламин-вода) до прекращения водоотделения. После отгонки орто-ксилола полученный вполне устойчивый "азометин" растворяют в сухом хлороформе и передают на следующую стадию. Выход высокий - 90,5% от теории.

Очевидно, что получение подобного "азометина" из основания хлорангидрида аминокислоты и соответствующего строения 2-аминобензофенона практически невозможно из-за трудности выделения основания хлорангидрида и высокой реакционной способности его как ацилирующего агента.

Дальнейшая схема промышленного получения мезапама представлена ниже:

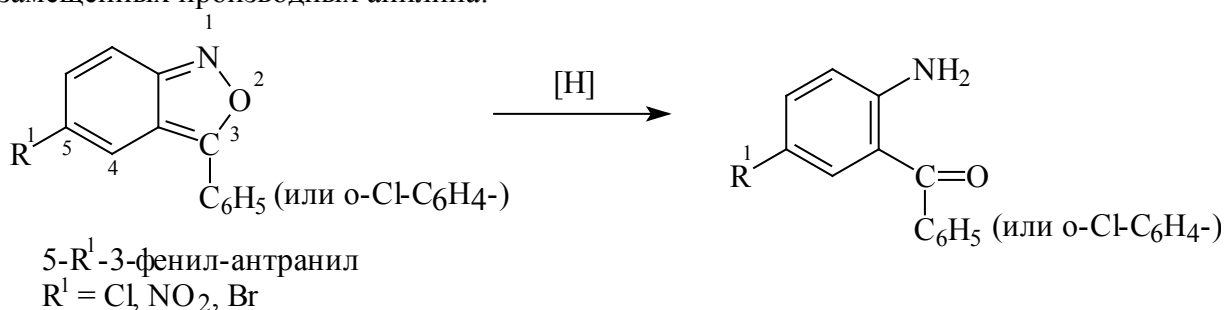


Азометин (шиффово основание) хлорируют избытком хлористого тионила в хлороформе в присутствии каталитических количеств диметилформаида. К полученной суспензии гидрохлорида азометина 2-хлорэтиламина и соответствующего бензофенона добавляют 25% водный аммиак до $\text{pH} \geq 8-9$, и ведут внутримолекулярное N-алкилирование (циклизацию) с образованием мезапама. Осадок хлористого аммония отфильтровывают. Выход мезапама в растворе до 82-84% от теории. Далее действием 50% серной кислоты осаждают сульфат мезапама и отфильтровывают (выход около 61%). Сульфат мезапама растворяют в (36-40)%-ном изопропанол, нейтрализуют (8-9)% водным аммиаком, кристаллизуют и отфильтровывают технический мезапам с выходом около 88%. Очистку ведут перекристаллизацией из 70% изопропанола с выходом 66-68% от технического продукта.

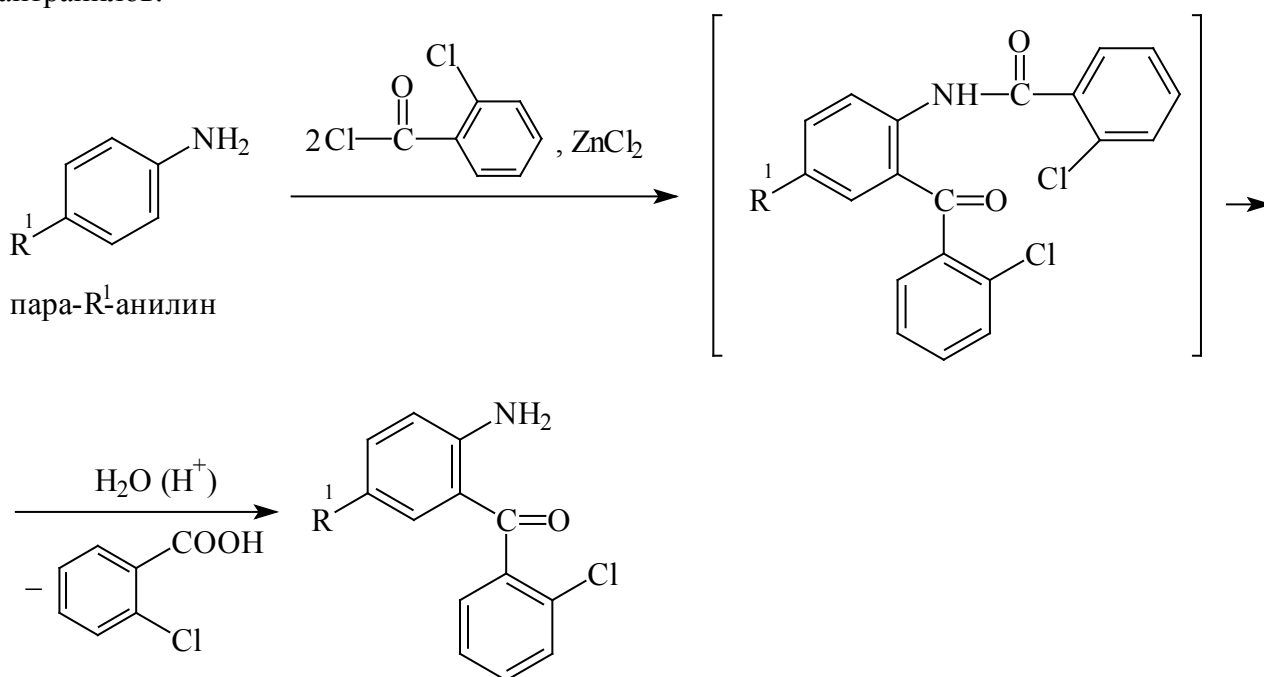
Синтез исходного сырья - 5-замещенных производных 2-аминобензофенона

Из рассмотренных способов синтеза производных 1,4-бензодиазепин-2-она или 1,4-бензодиазепина следует, что основным исходным сырьем при этом являются соответствующие 5-замещенные производные 2-амино- или 2-метиламинобензофенона. Из известных различных методов их получения наибольшее практическое применение нашли два принципиальных пути - из соответствующих 5-замещенных производных 3-

фенилантранила (представителей 2,1-бензизоксазолов) или из соответствующих пара-замещенных производных анилина:



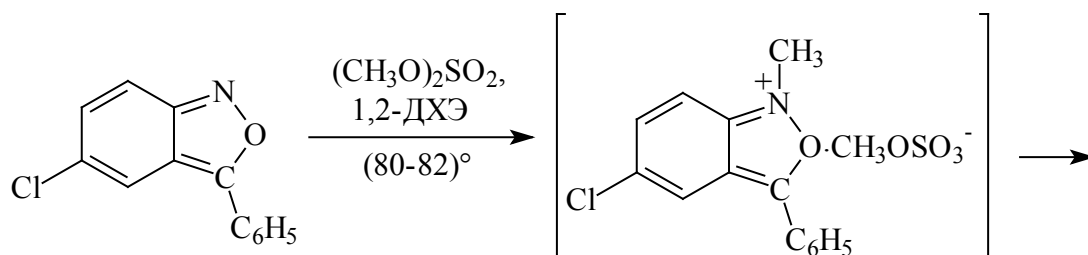
Этот способ применяется прежде всего исходя из более доступных 3-фенил-антранилов.



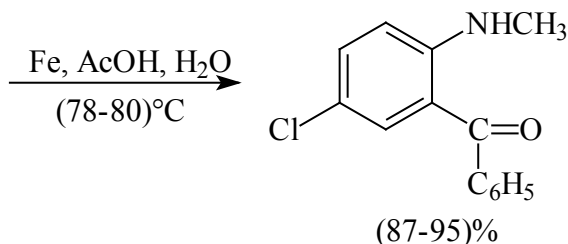
Этот метод более приемлем для получения 5-R¹-замещенных 2'-хлор-2-аминобензофенона из-за меньшей доступности 3-(орто-хлорфенил)-антранилов по сравнению с 3-фенил-антранилами, несмотря на двукратный расход хлорангидрида орто-хлорбензойной кислоты на первой стадии.

Восстановление антранилов по первой схеме с высокими выходами (87-90)% ведут железом (железным порошком) в уксусной кислоте при (80-110)°С. Так, например, 5-хлор-3-фенилантранил восстанавливают в водной уксусной кислоте при (80-85)°С, затем нейтрализуют содой до щелочной реакции по фенолфталеину, добавляют изопропиловый спирт и растворяют целевой продукт при кипении, фильтруют от железа и оксидов железа и кристаллизуют продукт. По другому способу его восстанавливают в водном изопропанолем сульфатом железа (II) в отсутствие соляной кислоты. Изучено восстановление более дорогими восстановителями - трифенилфосфином, триметилиодсиланом.

N-Замещенные 2-аминобензофеноны, в частности, 5-хлор-2-метиламинобензофенон, получают обычно кватернизацией 5-хлор-3-фенилантранила (в данном случае N-метилированием диметилсульфатом) с последующим восстановлением четвертичной соли железом в уксусной кислоте, дитионитом (гидросульфитом) натрия в уксусной кислоте или боргидридом натрия:

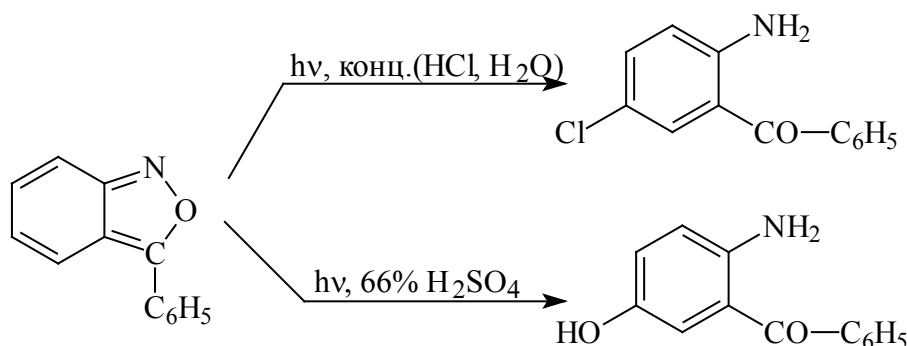


Метилсульфат 1-метил-3-фенил-5-хлор-антраила (79-80)%

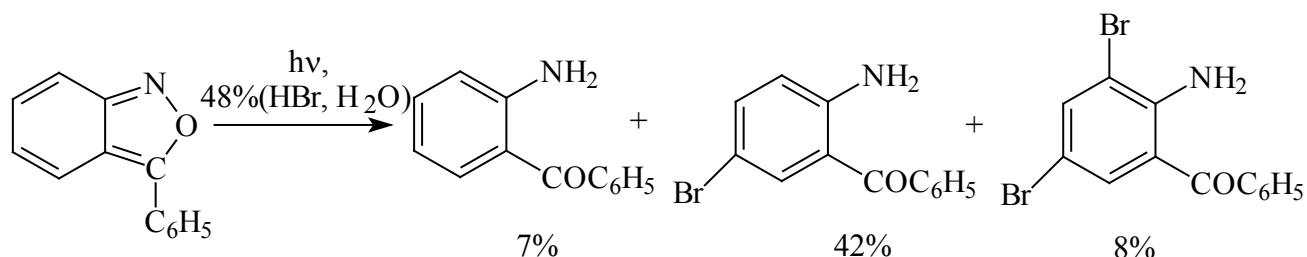


Восстановление железом в уксусной кислоте ведут аналогично указанному выше. По другому варианту, приемлемому для промышленного применения, восстанавливают четвертичную соль гидросульфитом натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) в 25% изопропанолу при $(25-30)^\circ\text{C}$. Осадок продукта отфильтровывают и промывают горячей $(40-45)^\circ\text{C}$ - водой. Выход (94-95)% от теории. Полученный 2-хлор-2-метиламинобензофенон направляют в производство мезапама или сибазона.

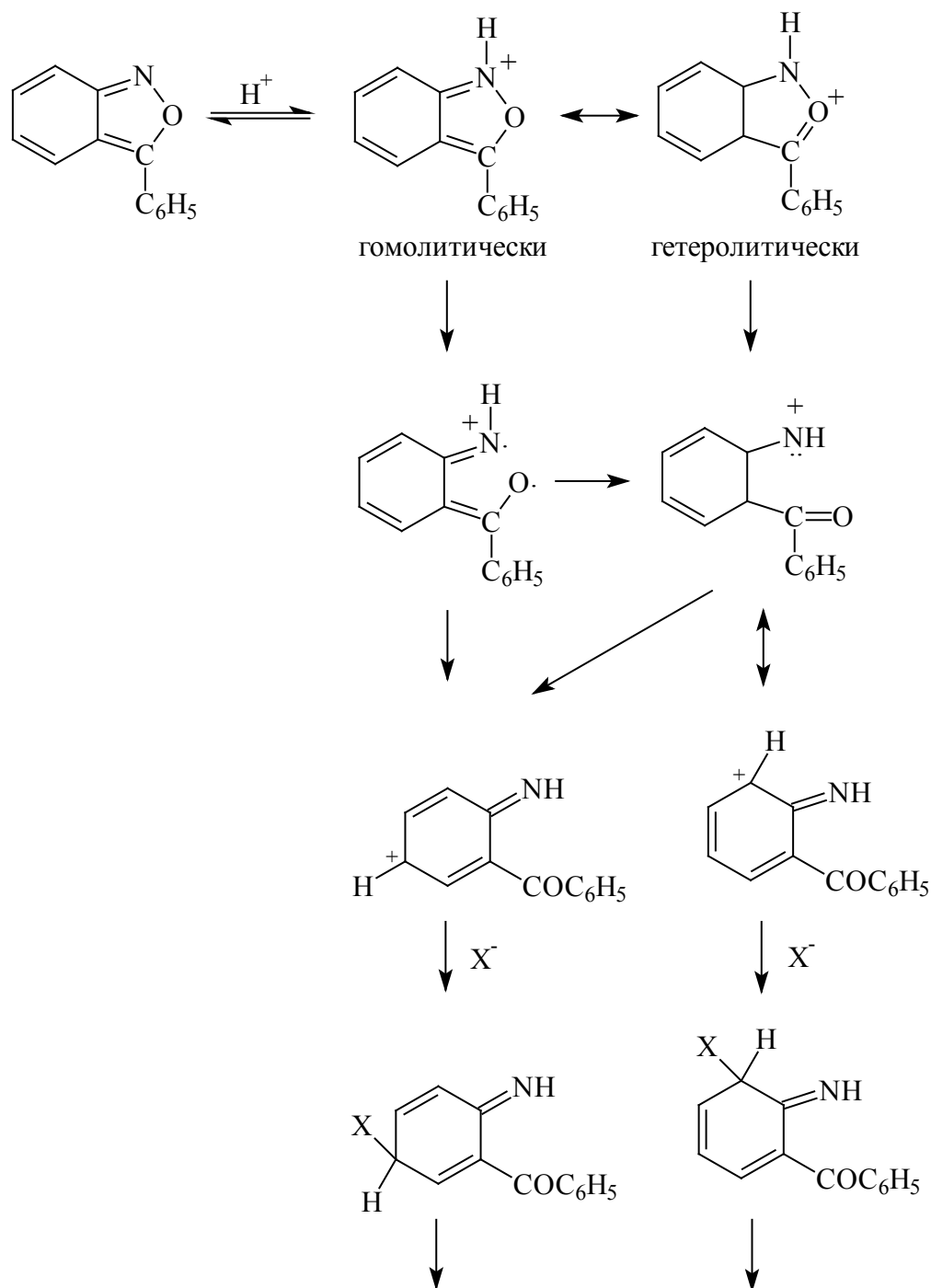
Оригинальным методом получения, например, 5-хлор-2-аминобензофенона из солей (перхлоратов, гидрохлоридов) 3-фенилантраила является фотохимическое раскрытие изоксазольного цикла. Так, при облучении его перхлората в водном растворе в присутствии хлористого натрия или основания 3-фенилантраила в конц.соляной кислоте наблюдается нуклеофильное введение аниона (в данном случае хлор-аниона) в положение 5 бицикла. Если реакцию вести в H_2SO_4 (с основанием 3-фенилантраила), образуется 5-гидроксипроизводное:



При использовании 48% бромистоводородной кислоты образуется смесь 5-бром- и 3,5-дибром-2-аминобензофенонов и незамещенного 2-аминобензофенона:



Предложена общая схема протекающих при этом процессов, включающих гомоли- тический и гетеролитический пути по схеме:



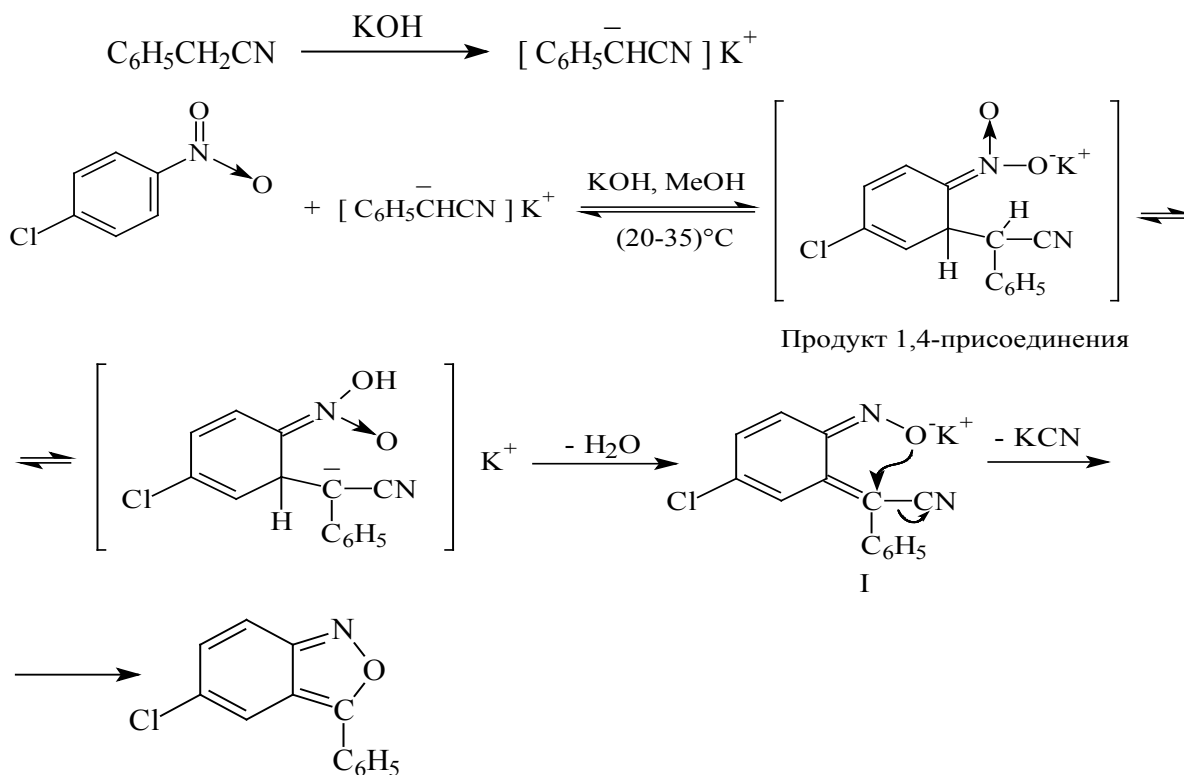
Т.к. путь через пара-хиноидное промежуточное соединение, как правило, энергетически более выгоден, то при фотолизе в конц. HCl выходы 5-хлор и 3-хлор-2-аминобензофенонов составляют, соответственно, 75,0 и 8,4%.

Приведенная схема, очевидно, близка к схеме кислотно-катализируемой перегруппировки N-фенилгидроксиламина с образованием п-аминофенола, необходимого для синтеза, например, парацетамола.

В связи с рассматриваемым вопросом нельзя не сказать о синтезе производных 3-фенилантралина. Учитывая цели применения этого сырья в общей схеме синтеза производных 1,4-бензодиазепина, из различных методов их получения, пожалуй, единственно практически важным способом является взаимодействие соответствующих замещенных

нитробензолов с цианистым бензилом (этот вариант наиболее прост) и его замещенными производными (доступность которых ограничена).

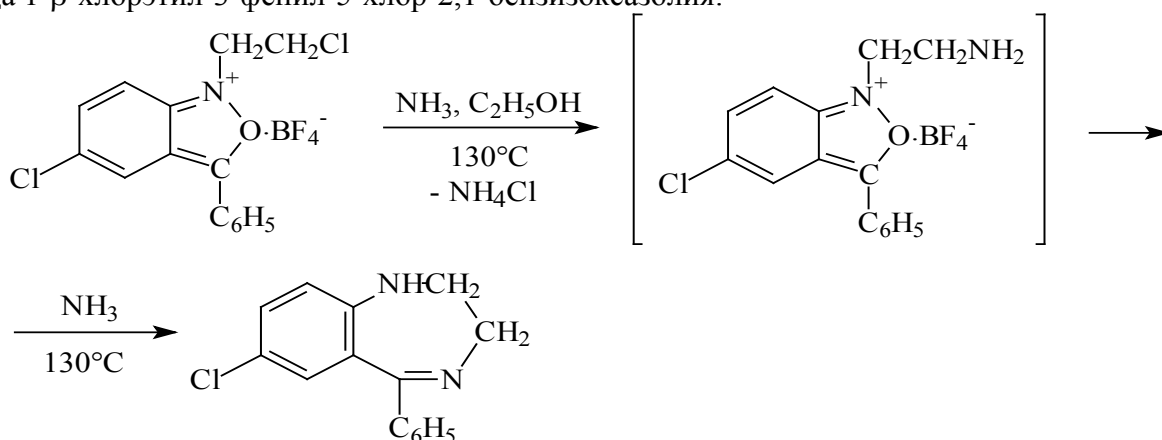
Реакция протекает достаточно легко под воздействием щелочных агентов, например, раствора KOH (или NaOH) в метаноле при (20-35)°C. При этом сначала имеет место нуклеофильное "1,4-присоединение" образующейся соли бензилцианида к сопряженной диеновой системе нитросоединения, включающей и двойную связь нитрогруппы, например, в *p*-нитрохлорбензоле:



5-хлор-3-фенил-антранил

В результате последующего внутримолекулярного переноса протона и дегидратации образуется промежуточная соль I, которая была выделена и охарактеризована. Однако, в условиях реакции в I проходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение цианогруппы с циклизацией в 2,1-бензизоксазол, конкретно, в 5-хлор-3-фенилантранил.

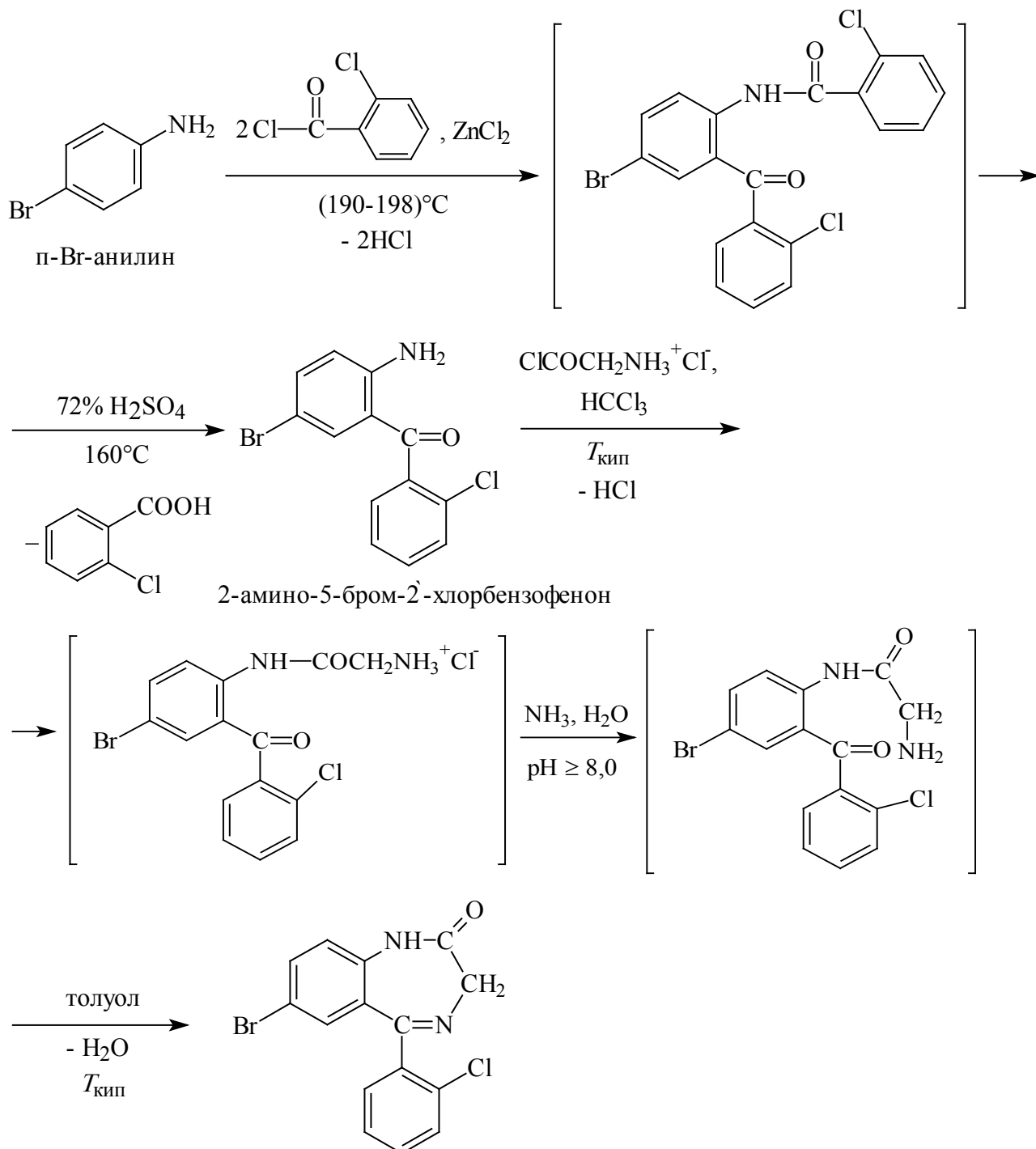
В заключение рассмотрения синтеза основного сырья интересно привести оригинальный синтез японских исследователей 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепина непосредственно из производного 3-фенилантранила, а именно из борфторида 1-β-хлорэтил-3-фенил-5-хлор-2,1-бензизоксазолия:



Четвертичную соль нагревают в бомбе при 130°C со спиртовым раствором аммиака, в результате чего происходит замещение хлора на аминогруппу с последующей рециклизацией, вероятно, восстановительного типа в соответствующий 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин. В качестве восстановителя, вероятно, выступает этанол.

Промышленная схема производства феназепама

В целях изучения химических и технологических особенностей применяемых в синтезе производных 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она химических реакций полезно рассмотреть промышленную схему получения препарата феназепам, приведенную ниже:



Особенностью и недостатком первой стадии производства - получения 2-амино-5-бром-2'-хлорбензофенона - является протекающая сначала побочная реакция N-ацилирования ароматической аминогруппы п-броманилина хлорангидридом о-хлорбензойной кислоты. Это требует двукратной загрузки хлорангидрида о-хлорбензойной кислоты и приводит к потере одного эквивалента его и необходимости утилизации отхода - о-хлорбензойной кислоты.

Ацилирование п-броманилина ведут нагреванием реагентов сначала при (100-110)°С, затем (150-160)°С, после чего прибавляют катализатор ацилирования в кольцо - $ZnCl_2$ (безводный) и нагревают при 190-198°С. К охлажденной массе добавляют 14% соляную кислоту, нагревают для растворения остатков исходного ароматического амина и разложения избытка хлорангидрида при 100°С, затем отстаивают и отделяют водный слой. Органический слой для лучшей отмывки 4 раза последовательно кипятят с водой, получая технический 2-(о-хлорбензоиламино)-5-бром-2'-хлорбензофенон.

Последний без выделения гидролизуют нагреванием с 72% серной кислотой при 160°С (2 часа). Массу сливают на охлажденную воду в виде смеси целевого и побочного продуктов и промывают водой, осадок для растворения и отделения о-хлорбензойной кислоты перемешивают с 20% водным раствором NaOH, целевой продукт отфильтровывают, отмывают водой до pH 7,0 и сушат. Выход 2-амино-5-бром-2'-хлорбензофенона составляет 45,5%, считая на п-броманилин.

Из водного маточного раствора, содержащего натриевую соль о-хлорбензойной кислоты, подкислением до pH 3-4 разбавленной соляной или серной кислотой осаждают о-хлорбензойную кислоту, которую после выделения направляют на получение исходного хлорангидрида известным методом (хлорированием тионилем хлористым).

Ключевой промежуточный продукт - соответствующий 2-амино-бензофенон - после растворения в хлороформе и азеотропной подсушки (путем отгонки части влаги с частью растворителя) ацилируют по ароматической аминогруппе кипячением в сухом хлороформе с гидрохлоридом хлорангидрида аминоксусной кислоты (глицина). Выделяющийся хлороводород (также как и на первой стадии - N-ацилировании) отсасывают и поглощают в орошаемой водой насадочной колонне. Реакционную массу охлаждают, подщелачивают водным раствором аммиака до pH не менее 8,0, органический раствор после отделения водного слоя промывают водой и упаривают, отгоняя влажный хлороформ.

Полученный технический 2-[N-(α -аминоацетил)-амино]-5-бром-2'-хлорбензофенон растворяют в толуоле и циклизуют в феназепам нагреванием при температуре кипения реакционной массы, отгоняя из реактора выделяющуюся в реакции воду в виде азеотропной смеси с толуолом через флорентину. Толуол из флорентины возвращают в реактор, а воду собирают в сборник.

Технический феназепам выделяют кристаллизацией при охлаждении, отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из толуола. Осадок отфильтровывают, промывают толуолом, этиловым спиртом и сушат при (100-110)°С.

Выход феназепама составляет 26% на технический (37,4% на 100%) 5-бром-2-амино-2'-хлорбензофенон.

Следует обратить внимание еще на один существенный недостаток данной схемы - гетерогенные условия ацилирования аминоксусной кислоты в хлороформе, что существенно снижает выход целевого продукта. Для предотвращения его дальнейшего снижения увеличивают расход гидрохлорида аминоксусной кислоты (его дозируют с избытком 40%).

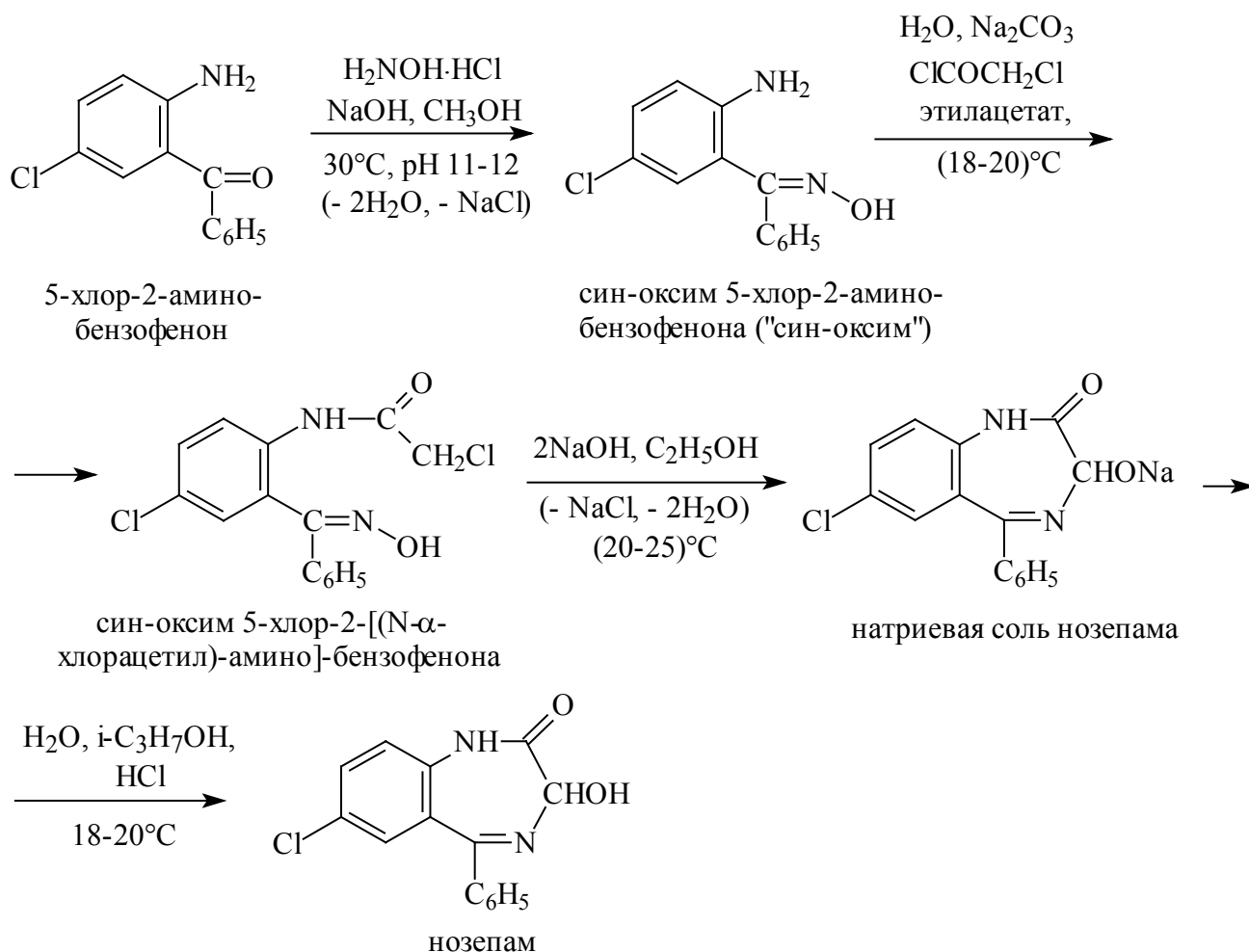
Более удобный и технологичный метод введения замещенной ацильной группы по азоту ароматической аминогруппы, являющийся модификацией метода Шоттена-Баумана, используют, например, в синтезе нозепама из 2-амино-5-хлорбензофенона, схему которого рассмотрим далее.

Комплексная промышленная схема производства нозепама и хлозепада

Как будет показано ниже, нозепам в принципе может быть получен избирательным химическим или ферментативным окислением 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она. Однако в промышленности применяется другой, более сложный и оригинальный метод, позволяющий совместить производство сразу двух важных транквилизаторов этой группы - нозепама и хлозепада.

При этом первые две химические стадии их синтеза являются общими - получение т.н. син-оксима 5-хлор-2-аминобензофенона и N-хлорацелирование его по ароматической аминогруппе с образованием N- α -хлорацетильного производного. В синтезе нозепама последний получают по модифицированному методу Шоттена-Баумана (N-ацелирование в присутствии соды), а в синтезе хлозепада ту же реакцию ведут в среде уксусной кислоты при нагревании, результатом чего является циклизация N- α -хлорацетильного производного с образованием хиназолиновой структуры.

Химическая схема синтеза нозепама.



В соответствии с данной схемой на первой стадии взаимодействием 5-хлор-2-аминобензофенона с гидрохлоридом гидроксилamina в метаноле в присутствии едкого натра (pH 11-12) при температуре не более 30°C получают син-оксим 2-амино-5-хлорбензофенона. После охлаждения и нейтрализации массы водным раствором серной кислоты (до pH 7) продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Полученный оксим ацелируют по Шоттену-Бауманну в смеси воды и этилацетата в присутствии кальцинированной соды добавлением хлорангидрида монохлоруксусной ки-

слоты при 18-20°C. Конечная величина pH после завершения процесса должна быть 5,5-7,0.

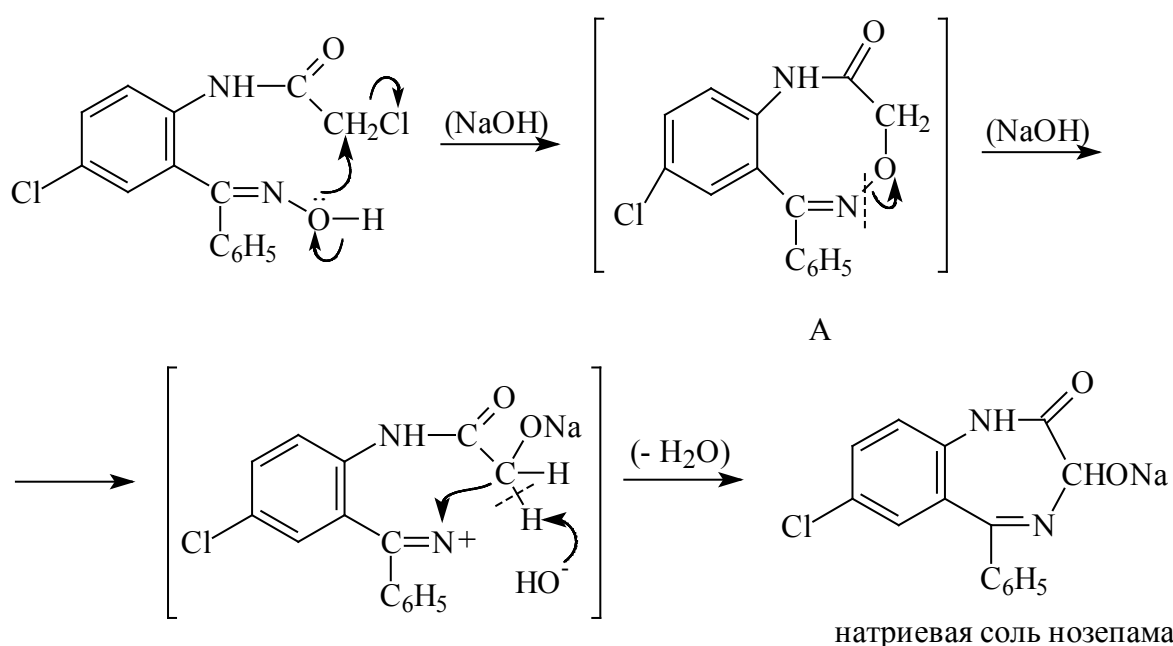
После отгонки влажного этилацетата массу разбавляют водой, осадок син-оксима 2-[(N-α-хлорацетил)-амино]-5-хлорбензофенона отфильтровывают, промывают водным изопропанолом и сушат.

Хлорангидрид монохлоруксусной кислоты получают взаимодействием монохлоруксусной кислоты с хлористым тионилем в сухом этилацетате при кипении в аппарате с обратным теплообменником:

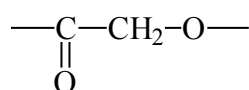


По окончании процесса растворитель и избыток тионилхлорида отгоняют и остаток очищают фракционной перегонкой под вакуумом.

Полученное N-хлорацетильное производное в спиртовом растворе едкого натра при (20-25)°C превращается в натриевую соль нозепама, которую отфильтровывают после охлаждения массы рассолом и кристаллизации. Для понимания этого сложного химического превращения целесообразно представить его вероятную схему через образование промежуточной структуры А с 8-членным неустойчивым циклом в результате внутримолекулярного О-алкилирования по гидроксиду оксима. Промежуточный А в сильнощелочной среде перегруппировывается в устойчивую 1,4-бензодиазепиновую структуру с разрывом в А =N-O-связи и образованием новой =N-C-связи:

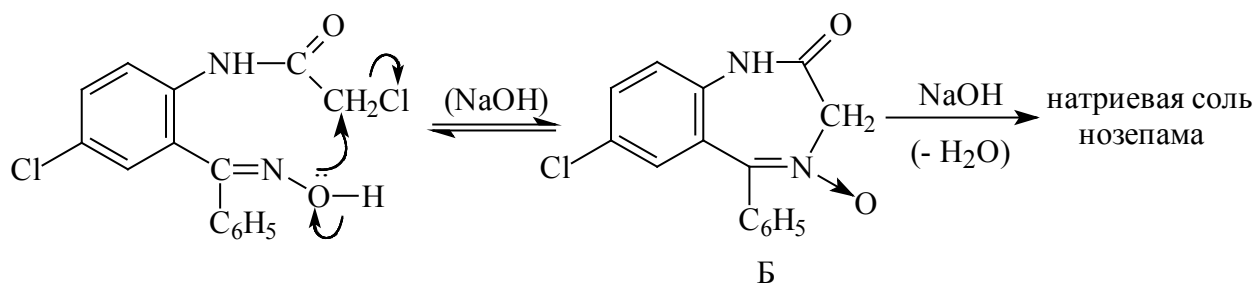


Перегруппировке, вероятно, способствует увеличенная кислотность С-Н-связи фрагмента

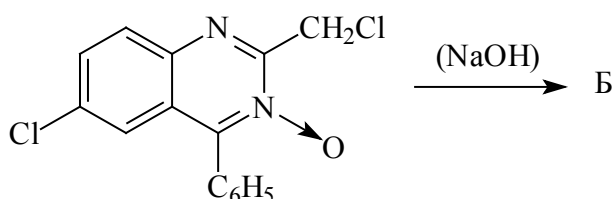


вследствие близости соседних карбонильной группы и атома кислорода.

Впрочем, возможно, что перегруппировка идет также и через образованием 3-N-оксида 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она (Б) по схеме:

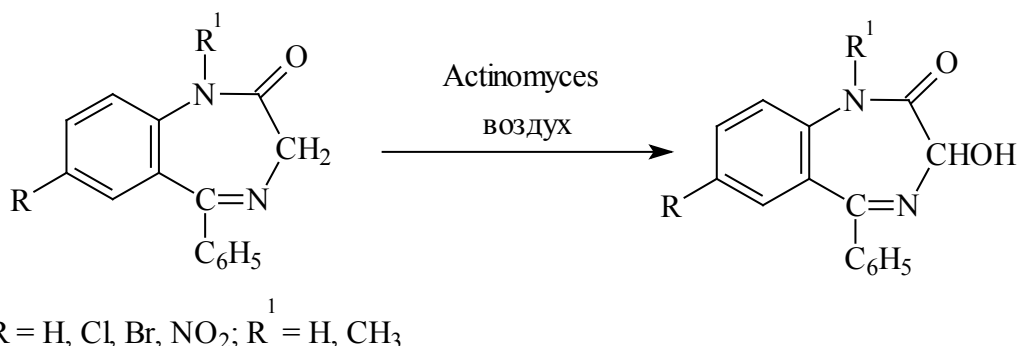


Однако, 3-N-оксид Б, как известно, может быть получен из 2-хлорметил-4-фенил-6-хлор-хиназолин-3-N-оксида именно в щелочной среде, что указывает на его устойчивость в щелочной среде:



Нозепам выделяют из натриевой соли подкислением в водном изопропанолу конц. соляной кислотой при (18-20)°С последующей кристаллизацией при охлаждении рассолом, фильтрацией и промывкой осадка водой. Очищают продукт перекристаллизацией из водного изопропанола. Выход нозепама на исходный аминбензофенон составляет около 46% от теории.

Необходимо обратить внимание, что гидроксильная группа в 3-положении нозепама или других 3-гидроксипроизводных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она может быть введена также прямым химическим окислением соответствующих незамещенных по 3-положению производных. Однако, несомненно более перспективным является ферментативно-катализируемый синтез 3-гидроксипроизводных 1,4-бензодиазепин-2-она по схеме:



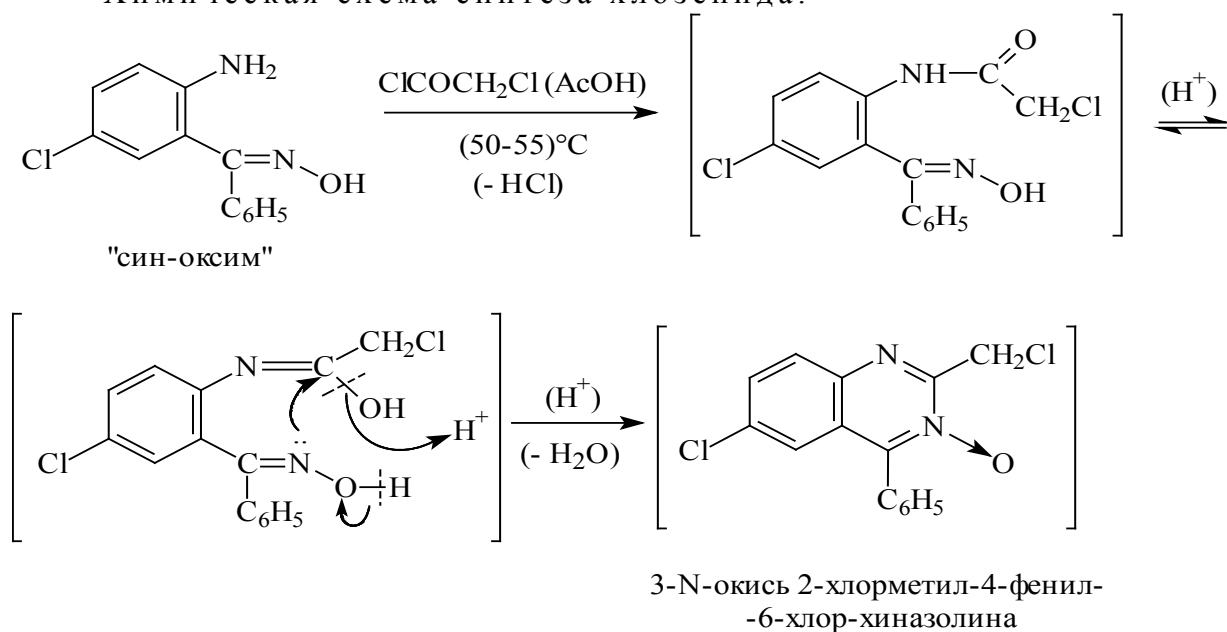
Изучаются питательные среды, способы внесения субстратов, условия ферментации, различные штаммы, условия выделения и очистки целевых продуктов при окислении по данной схеме. В перспективе возможна разработка комбинированного (химическо-микробиологического) синтеза нозепама из того же исходного сырья без применения гидроксилamina и получения промежуточного оксима.

И хотя примеров успешной реализации на практике подобных комбинированных синтезов синтетических лекарственных веществ и витаминов пока относительно немного, будущие практические успехи подобного подхода сегодня уже очевидны.

Рассмотренная выше схема синтеза нозепама интересна прежде всего тем, что она позволяет на том же оборудовании (по совмещенной схеме) получать препарат хлозепид.

Основное отличие заключается в изменении условий N-хлорацетилирования син-оксима 2-амино-5-хлорбензофенона, которое при получении хлозепада ведут в уксусной кислоте при (50-55)°С.

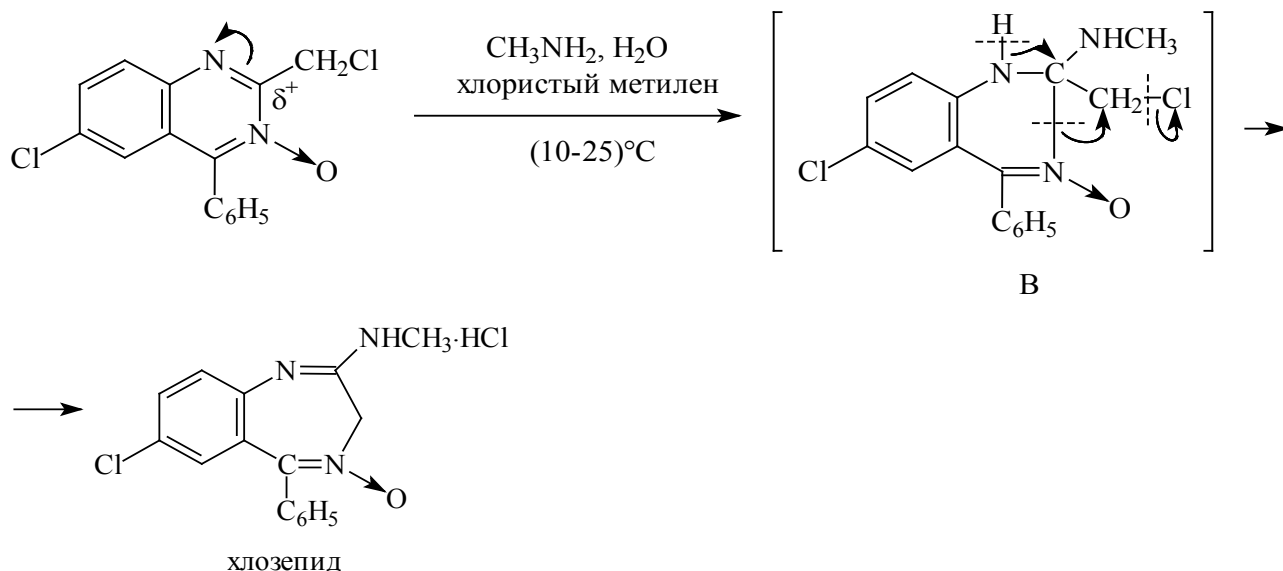
Химическая схема синтеза хлозепада.



Кислая среда через изомеризацию амида (лактама) в лактимную структуру способствует ее последующей ароматизации путем внутримолекулярного N-алкилирования азота оксима углеродом амидной группы с кислотнокатализируемой дегидратацией и образованием 3-N-окиси производного хиназолина. Контролируют окончание процесса по отсутствию N-хлорацетильного производного методом ТСХ.

По окончании реакции образования 3-N-окиси 2-хлорметил-4-фенил-6-хлорхиназолина влажную уксусную кислоту отгоняют под вакуумом и технический продукт растворяют в хлористом метиле.

При дальнейшей обработке N-окиси водным раствором метиламина при (10-25)°С происходит уже упоминавшаяся сложная скелетная перегруппировка с расширением 6-членного пиримидинового цикла до 7-членного диазепинового, вероятно, с промежуточным образованием неустойчивого продукта нуклеофильного присоединения метиламина к двойной 1,2-связи хиназолина, т.е. продукта (В) по схеме:



Неустойчивая структура "1,2-дигидрохиназолина" (В) стабилизируется путем переалкилирования N-оксидного азота и скелетной перегруппировки с превращением в устойчивую структуру 1,4-бензодиазепина. По окончании реакции в массу добавляют дополнительно хлористый метилен для растворения смолистых примесей, отфуговывают технический хлозепид, промывают его хлористым метиленом и дистиллированной теплой водой. Очистку хлозепада осуществляют перекристаллизацией (с обработкой углем осветляющим) из изопропанола. Выход хлозепада на "син-оксим" составляет 56% от теоретического.

Очевидно, производство нозепама и хлозепада рассмотренными методами является ярким примером очень рациональной совмещенной комплексной схемы производства двух препаратов. Степень совмещения и комплексности в данном случае может быть еще более увеличена, если принять во внимание, что и другие препараты этой группы - сибазон, мезапам, лоразепам также могут быть получены из того же исходного сырья - 5-хлор-2-аминобензофенона.