

## НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

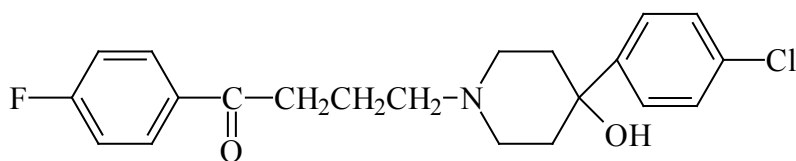
### Общая характеристика, классификация по химическому строению, действие и применение

Одной из главных групп современных психотропных препаратов являются нейролептические средства (нейролептики). Впервые они были введены в практику во Франции в начале 50-х годов, во многом благодаря появлению новой отрасли научных знаний - психофармакологии. По некоторым, даже оптимистическим оценкам, в большинстве развитых стран теми или иными расстройствами психической деятельности (умственная отсталость, неврозы, расстройства поведения, различные психозы, шизофрения, последствия алкоголизма и наркомании и др.) страдают до 10-20% всего населения, а по данным ВОЗ последних лет подобными нарушениями страдают до 20-25% детей.

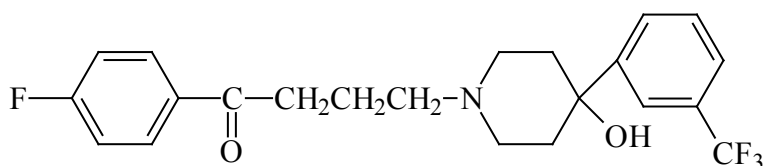
Нейролептики оказывают многогранное антипсихотическое действие на организм, сочетающее, в основном, две фармакологические особенности их: своеобразное успокаивающее или седативное действие (собственно нейролептическое действие, сопровождающееся уменьшением реакции на внешние стимулы, уменьшением возбуждения и напряжения, чувства страха, ослаблением агрессивности) и собственно антипсихотическое действие - способность подавлять бред, галлюцинации, психопатологический автоматизм и подобные синдромы у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями. Ряд нейролептиков обладают параллельно противорвотной, антиадренергической, холинолитической, антигистаминной активностью. Сочетание этих свойств с основным нейролептическим и антипсихотическим эффектами определяет показания к их применению в психиатрии и других областях медицины.

Основными представителями этой группы являются производные фенотиазина, которые ниже будут нами рассмотрены подробно, а также ряд бутирофенонов и представителей соединений других химических групп (тиоксанта, дифенилбутилпиперидина, дибензодиазепина и др.).

В качестве примера приведем строение ряда отдельных представителей производных бутирофенона и дифенилбутилпиперидина:

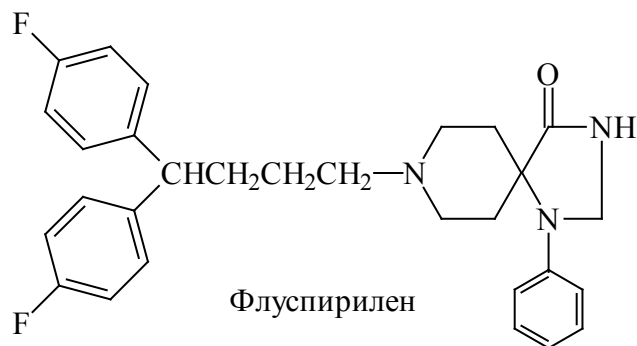


Галоперидол

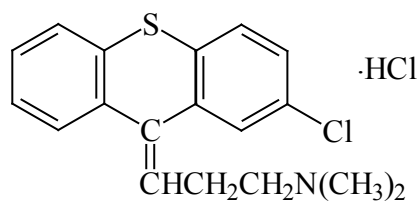


Трифлуперидол

Производные N-(4,4-дифенилбутил)-пиперидина:



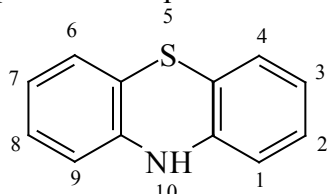
Производные тиоксантена:



Приведенные выше препараты, как и ряд других представителей тех же химических групп, в России не производятся.

### Производные фенотиазина. Общие сведения. Строение, подходы к синтезу

Фенотиазин представляет собой гетероциклическую систему с двумя гетероатомами и тремя аннелированными циклами (тиазиновый и два бензольных):



В прошлом фенотиазин применялся в медицинской практике в качестве антигельминтного и антисептического средства, в настоящее время потерял значение и применяется только в ветеринарии.

В 1945 г. французскими исследователями было установлено, что при введении в положение N-10 фенотиазина N, N-диалкиламиноалкильных радикалов общего строения  $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R})_2$  получают вещества, обладающие антигистаминной и другими видами фармакологической активности, в том числе, как было установлено при дальнейших исследованиях, и нейролептической активностью.

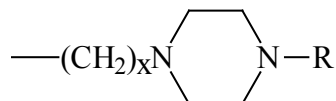
Так были получены гидрохлориды 10-(2-диметиламиноэтил)-фенотиазина (этизин - слабое антигистаминное средство), 10-(2-диэтиламиноэтил)- и 10-(2-диметиламинопропил)-фенотиазина, названные динезином и дипразином, соответственно.

Динезин нашел применение в качестве н-холинолитика при лечении болезни Паркинсона, а дипразин широко применяется в качестве антигистаминного средства. Однако оба они обладают и нейролептической активностью.

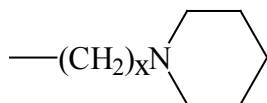
Дальнейший поиск веществ, обладающих более избирательной нейролептической активностью, шел в направлении вариации заместителей в положениях N-10 и C-2. Были синтезированы многие тысячи подобных производных фенотиазина, изучены их фармакологические свойства и в результате найдены десятки новых лекарственных средств дан-

ной и других фармакологических групп. Были выявлены также некоторые закономерности в изменении фармакологической активности в зависимости от химической структуры.

Так оказалось, что введение в положение N-10 т.н. алифатических диалкиламино-алкильных заместителей, особенно с трехуглеродной цепью, приводит к резкому усилению седативного, собственно нейролептического действия. Введение же аминоалкильных заместителей с пиперазиновым циклом



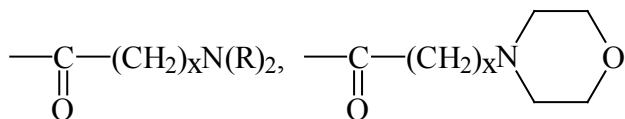
приводит к уменьшению собственно нейролептического действия при резком усилении антипсихотического эффекта с наличием активирующей компоненты. Аналогичные препараты с пиперидиновым циклом в аминоалкильном радикале



занимают промежуточное положение.

Наконец, введение ряда заместителей (-Cl, -CF<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CN и др.) в положение C-2 бензольного кольца во всех случаях привело к усилению в целом нейротропной активности по сравнению с незамещенными по углероду аналогами.

Очень интересным и плодотворным оказалось введение в положение N-10 2-замещенных производных фенотиазина соответствующих аминоалкильных заместителей близкого строения

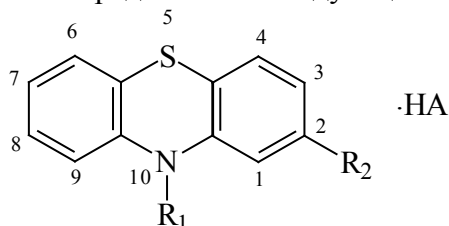


и др.

При этом полностью утрачивались нейролептические свойства, но появлялись другие виды фармакологической активности - спазмолитическая (хлорацизин), антидепрессивная (фторацизин), антиаритмическая (этмозин), что дало возможность ввести в практику ряд новых производных фенотиазина.

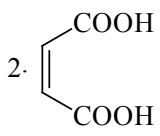
Однако первым из препаратов фенотиазинового ряда широкое применение получил аминазин (хлорпромазин) - гидрохлорид 2-хлор-10-(2-диметиламинопропил)-фенотиазина. Уже через 10 лет после начала его применения им лечилось около 50 млн. человек.

Таким образом, общая химическая структура нейролептиков - производных фенотиазина, как и ряда представителей других фармакологических групп сходного строения, может быть представлена следующим образом:



где НА - кислота, образующая соль.

Наиболее важные отдельные представители этого ряда приведены ниже в таблице.

№ п/п	Заместители		НА	Название. Химическое номенклатурное название
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
1.	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H	HCl	Пропазин. 10-(3'-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид
2.	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	Cl	HCl	Аминазин. 2-Хлор-10-(3'-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид
3.	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2$	OCH <sub>3</sub>	HCl	Левомепромазин. 2-Метокси-10-(3-диметил-амино-2-метилпропил)-фенотиазина гидрохлорид
4.	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	Cl		Метеразин. 2-Хлор-10-[3-(1-метилпиперазинил-4)-пропил]-фенотиазина дималеат.
5.	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	CF <sub>3</sub>	2HCl	Трифтазин. 2-Трифторметил-10-[3-(1-метилпиперазинил-4)-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид
6.	$\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}_2}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	Cl	2HCl	Этаперазин. 2-Хлор-10-{3-[1-(β-гидроксиэтил)-пиперазинил-4]-пропил}-фенотиазина дигидрохлорид
7.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	CF <sub>3</sub>	2HCl	Фторфеназин. 2-Трифтор-метил-10-{3-[β-гидрокси-этил)-пиперазинил-4]-пропил}-фенотиазина дигидрохлорид
8.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$	CF <sub>3</sub>	—	Фторфеназин-деcanoат.
9.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{OCH}_3 \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	Cl	Дифумарат	Френолон.
10.	$\text{HO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	CN	—	Перициазин. 2-Циан-10-[3-(4-гидроксипиперидино)-пропил]-фенотиазин
11.	$\begin{array}{c} \text{---} \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2$	SCH <sub>3</sub>	HCl	Тиоридазин. 2-Метилтио-10-[2-(1-метил-2-пиперидил)-этил]-фенотиазина гидрохлорид

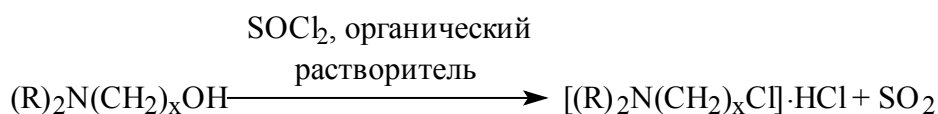
Нейролептические средства данного ряда применяют преимущественно при тяжелых нарушениях деятельности ЦНС - психозах и других психических расстройствах (шизофрения, неврозы, неврастения, белая горячка, бессонница и др. психические заболевания), при вестибулярных нарушениях для купирования их последствий, в хирургии для потенцирования наркоза. При этом у одних препаратов (№№ 1-3, 9) более выражено собственно нейролептическое (сильное успокаивающее), действие, у других (№№ 4-8) - антипсихотическое действие (снятие или уменьшение бреда, галлюцинаций, психических автоматизмов). Перициазин и тиоридазин по антипсихотической активности уступают алифатическим и пиперазиновым производным, сочетая ее с седативным эффектом.

### Общие подходы к синтезу производных фенотиазина

Общность химического строения производных фенотиазина определяет общую структуру их производства, которое должно включать следующие основные производственные стадии:

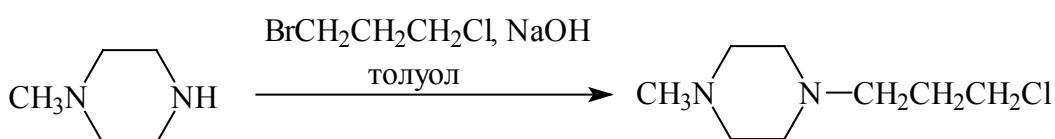
1. Получение алкилирующего агента, например, строения  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R})_2$  одним из известных методов.

Наиболее распространен из них метод хлорирования соответствующих аминоалколов хлористым тионилем по схеме:



В производстве производных фенотиазина процесс обычно ведут в толуоле или смеси толуола с хлорбензолом при кипении - при температуре  $(98-116)^\circ\text{C}$ . Обычно конечный продукт - гидрохлорид диалкиламинохлорида не выделяют и полученную суспензию сразу направляют на стадию N-алкилирования. Такой подход используется в производстве пропазина и аминазина. Выход достигает 95-97%.

Однако возможны и другие подходы. Так, в производстве метеразина и трифтазина используется схема, исключая применение хлористого тионила для получения алкилирующей компоненты - 3-(1-метилпиперазинил-4)-1-хлорпропана:

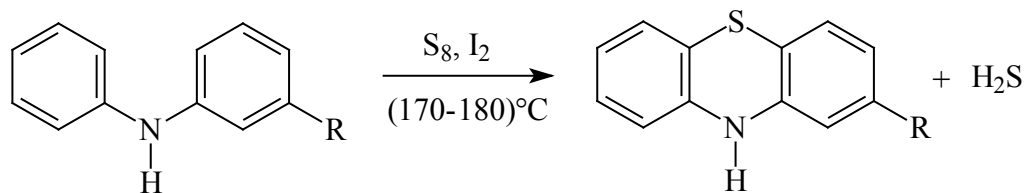


N-Алкилирование 1-метилпиперазина ведут 3-хлор-1-бромпропаном путем кипячения реагентов в толуоле в присутствии избытка мелкоизмельченного едкого натра, с азеотропной отгонкой реакционной воды и возвратом толуола в реактор. Бромид натрия отделяют фильтрованием на друк-фильтре или отмывают водой. После отгонки толуола продукт перегоняют под вакуумом. Выход до 91%.

Аналогичная схема получения алкилирующих компонентов применяется в ряде вариантов производства этаперазина для N-алкилирования 3-хлор-1-бромпропаном соответствующих производных пиперазина - 1-(2-гидроксиэтил)- или 1-бензоил-пиперазинов.

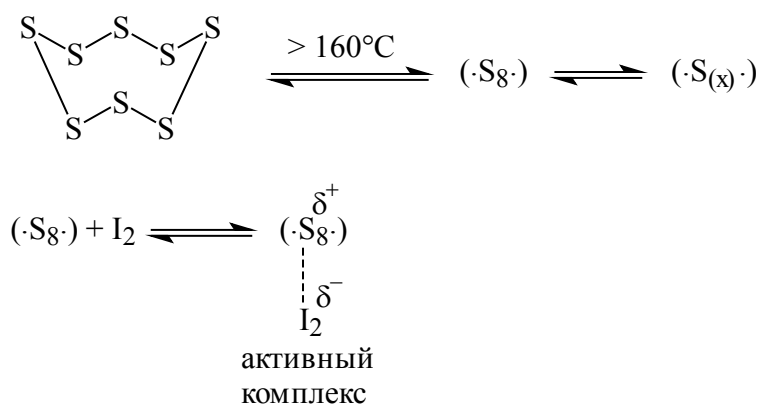
2. Получение фенотиазина или его 2-замещенных, включающее, как правило, синтез ряда промежуточных продуктов.

Целевыми промежуточными продуктами при этом являются соответствующие 3-R-замещенные дифениламины, тионированием (циклизацией) которых при сплавлении с серой и получают соответствующие 2-R-замещенные фенотиазины:



R = H, Cl, CF<sub>3</sub>, NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и др.

Циклизацию ведут при температурах не менее (170-180)°C в присутствии каталитических количеств иода до прекращения выделения сероводорода. Вероятно, реакция протекает по механизму электрофильного замещения водорода. При температурах выше 160°C циклическая молекула ромбической или моноклинной серы S<sub>8</sub> в результате гомолитического разрыва S-S-связи и полимеризации равновесно образует алициклические молекулы ( $\cdot\text{S}_8\cdot$ ) и макромолекулы общего строения ( $\cdot\text{S}_{(x)}\cdot$ ) ( $x = 8(n+1)$ ). Последние в результате взаимодействия с иодом - кислотой Льюиса - образуют более устойчивые комплексы с более высокой электрофильной активностью по схеме:



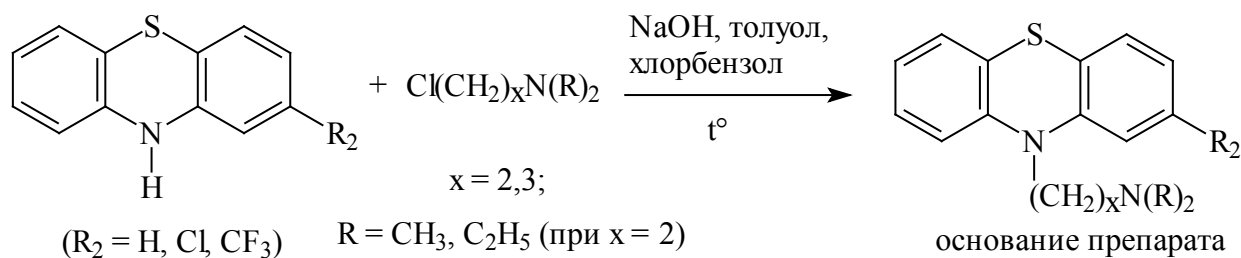
Целевой продукт извлекают экстракцией кипящим хлорбензолом с последующей очисткой углем и кристаллизацией. Поскольку циклизация обычно за один цикл не доходит до конца, получаемые маточники после отгонки растворителя используют на следующих операциях циклизации многократно. Без использования маточников выход уменьшается на (10-12)% от теории, с оборотом маточников он может достигать 80%.

Выделяющийся сероводород улавливают в специальных ловушках растворами едкого натра или окислителей (гипохлориты кальция, натрия).

3. Конденсация двух полученных выше промежуточных продуктов (N-алкилирование соответствующих производных фенотиазина).

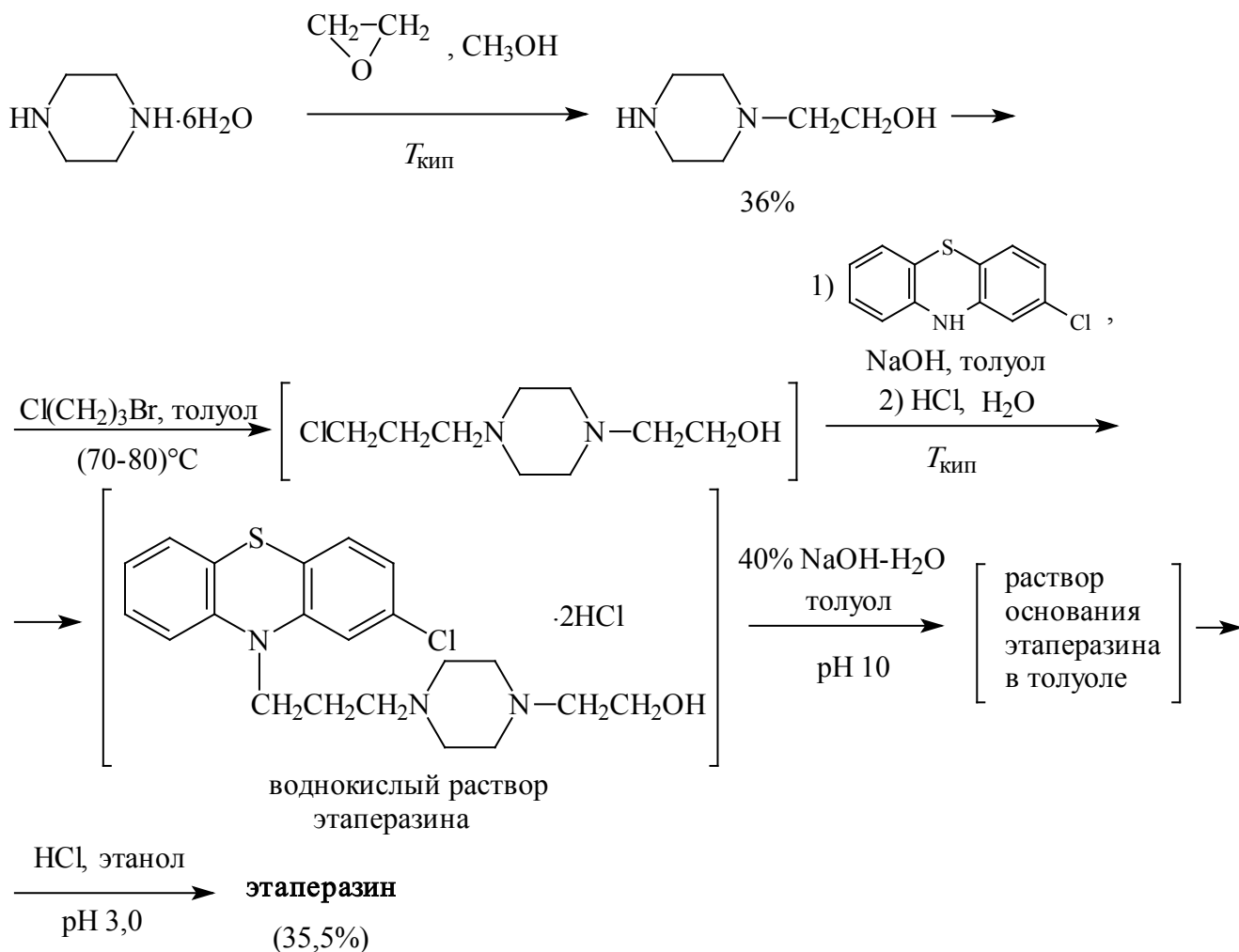
Ключевой стадией является последняя - стадия алкилирования. Однако ее можно осуществлять двумя путями, в зависимости от доступности промежуточных продуктов, выходов на промежуточных химических стадиях синтеза, активности -N-H-группы фенотиазина в реакции с алкилирующим агентом.

Наиболее типичной является схема одноступенчатого алкилирования:



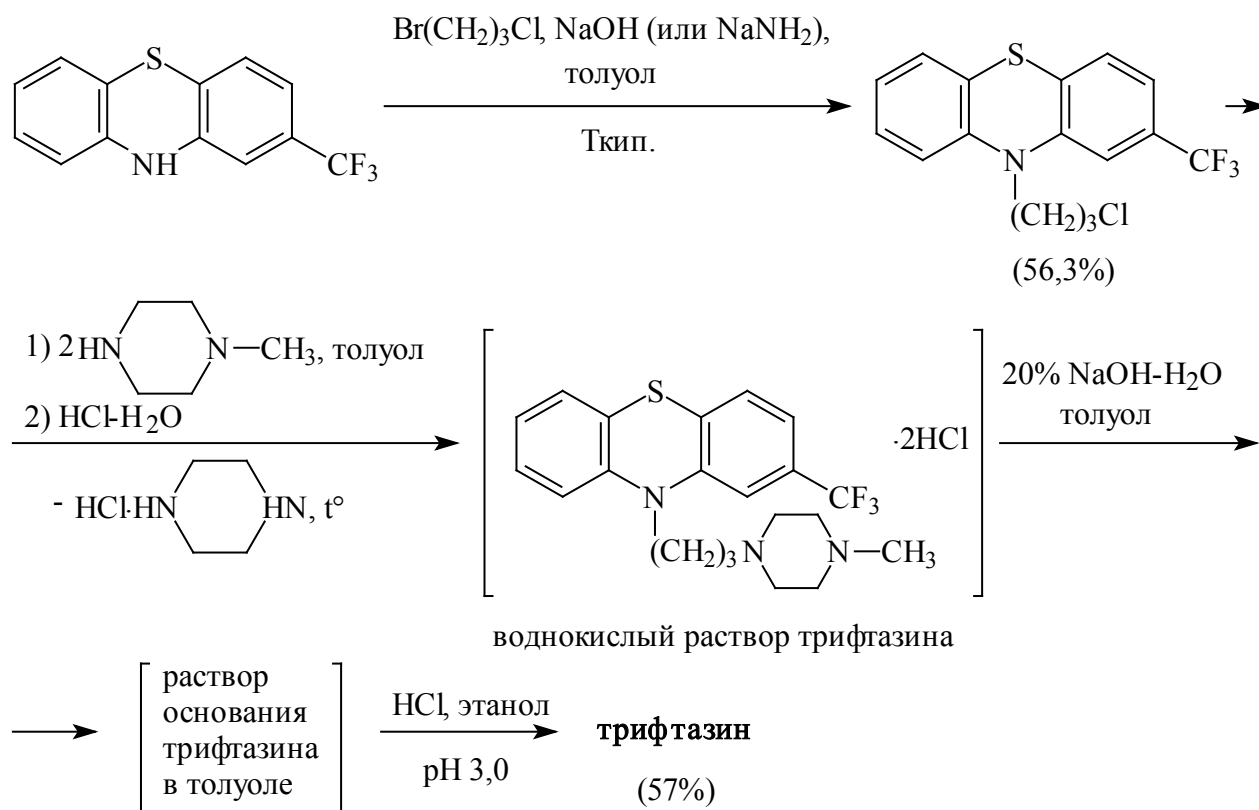
Ее применяют при достаточно высокой реакционной способности N-Н-группы и соответствующего алкилирующего агента, например, в промышленных производствах динезина, аминазина, пропазина, метеразина. При этом заместитель R<sub>1</sub> в положение N-10 препарата вводится в один прием. Этот принцип применим и для синтеза трифтазина, этаперазина, других препаратов. Выходы непосредственно на алкилировании достигают 80-90%.

Ниже приведена одна из простейших схем получения этаперазина, рекомендованная и для промышленного применения:

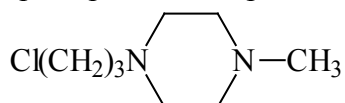


Как видно, сначала β-оксиэтилированием гексагидрата пиперазина с последующим N-алкилированием полученного N-(2-гидроксиэтил)-пиперазина 3-хлор-1-бромпропаном получают алкилирующую компоненту - 3-[4'-(β-гидроксиэтил)-пиперазинил-1']-пропил-1-хлорид в толуольном растворе. Далее N-алкилирование 2-хлор-фенотиазина ведут в присутствии едкого натра при кипячении с азеотропной отгонкой реакционной воды. После фильтрации реакционной массы этаперазин-основание извлекают из толуольного раствора экстракцией 5% соляной кислотой. Из полученного воднокислого раствора этаперазина действием 40% водного раствора едкого натра в среде толуола вновь выделяют основание этаперазина в толуольном растворе. После сушки раствора и осветления углем этаперазин осаждают в толуольном растворе спиртовым раствором хлороводорода. Выделенный продукт перекристаллизовывают из этанола. Суммарный выход по этой схеме составляет 12,78% от теории, считая на пиперазина-гексагидрат.

Меньшее распространение получила схема двухступенчатого алкилирования, описанная, например, для синтеза трифтазина и этаперазина. Сущность ее заключается в двухстадийном построении заместителя в положении N-10. Так, трифтазин этим методом получают по схеме:



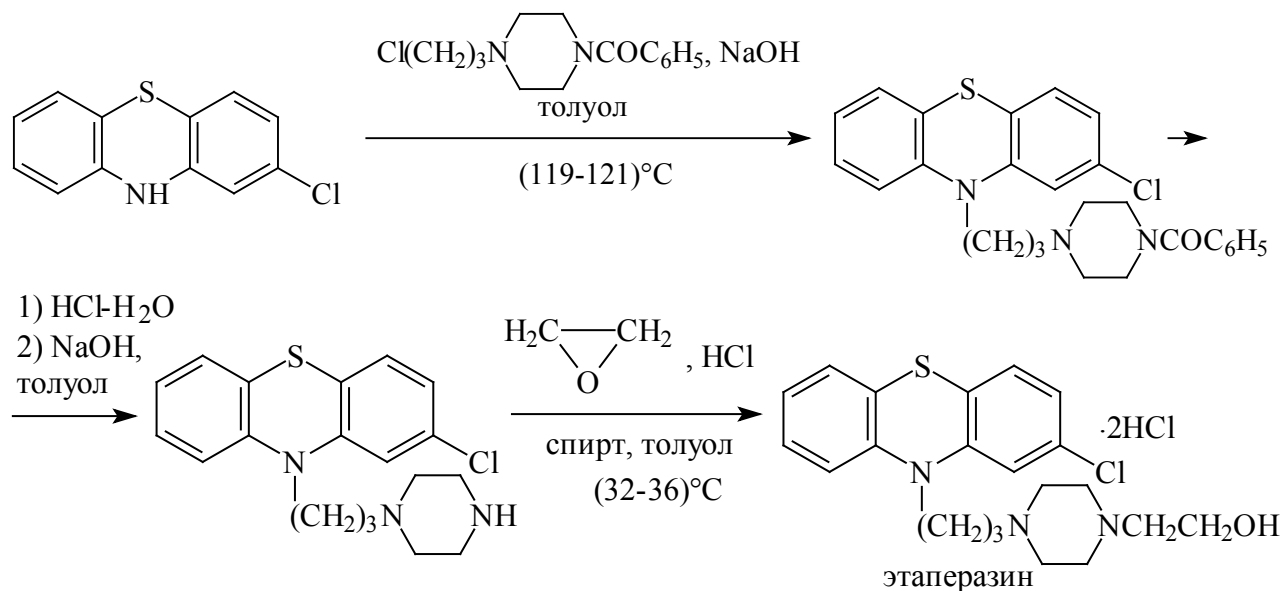
Данная схема, в принципе, имеет целью облегчение реакции N-алкилирования 2-трифторметилфенотиазина (у которого нуклеофильность N-H-группы понижена за счет влияния электрофильной CF<sub>3</sub>-группы) путем применения более реакционноспособного 1-хлор-3-бромпропана по сравнению с алкилирующим агентом строения



Последний можно получить предварительно алкилированием N-метилпиперазина 1-хлор-3-бромпропаном, как уже указывалось выше. Однако, усложнение строения промежуточных продуктов по второй схеме синтеза трифтазина приводит, наоборот, к снижению общего выхода - он составляет 32,1% от теории, считая на 2-трифторметилфенотиазин, тогда как по одностадийной схеме алкилирования 2-трифторметилфенотиазина 3-(4'-метилпиперазинил-1')-пропил-1-хлоридом при практически одинаковой дальнейшей технологии обработки, выделения и очистки выход трифтазина составляет 43,6%.

В промышленном производстве этаперазина также реализуется своеобразная двухступенчатая схема, по которой сначала конденсируют 2-хлорфенотиазин с полученным предварительно из пиперазина-гексагидрата 3-(1'-бензоил-пиперазинил-4')-пропил-1-хлоридом:





После гидролиза промежуточного бензоиламинопроизводного полученный 2-хлор-10-[3'-(пиперазинил-4-пропил)-фенотиазин β-оксиэтилируют (вторая ступень алкилирования) этиленоксидом с получением этаперазина. Выход этаперазина на пиперазингексагидрат составляет 13-14%.

### Промышленные схемы получения пропазина, амиазина. Технологические принципы организации производства препаратов этого ряда

Одним из важнейших технологических принципов в данных производствах является следующий: диалкиламиноалкильные или аминоалкильные заместители в положение N-10 фенотиазина (пропазин) или его 2-замещенных производных (амиазин, трифтазин, метеразин и др.) вводятся реакцией N-алкилирования соответствующего строения аминоалкилгалогенидами (обычно хлоридами). Поэтому технология стадии алкилирования, применяемое оборудование, условия проведения процессов однотипны. Это диктует экономическую и техническую целесообразность организации их производства в рамках одного цеха (производства) на одном предприятии.

С учетом близости также и технологий получения промежуточных продуктов, применяемых для их синтеза, производство препаратов этого ряда довольно универсально. Достаточно отметить, что 10-аминоацильные производные фенотиазина (уже упомянутые препараты хлорацизин, фторацизин, этмозин) в принципе получают по такой же схеме, используя вместо N-алкилирования реакцию N-ацилирования соответствующих 2-замещенных производных фенотиазина ацилирующей компонентой (обычно хлорангидридом замещенной карбоновой кислоты) требуемого строения.

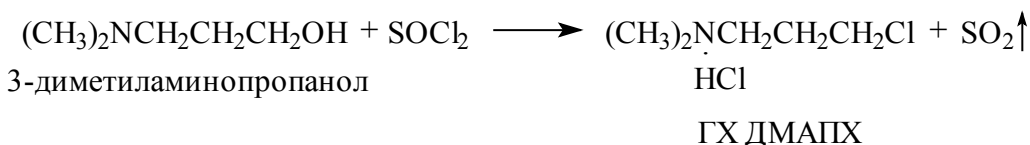
#### Производство пропазина (10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорида)

Пропазин получают алкилированием фенотиазина гидрохлоридом 3-диметиламинопропилхлорида (ГХ ДМАПХ) в присутствии измельченного едкого натра. В связи с отсутствием товарного ГХ ДМАПХ его получают из 3-диметиламинопропанола-1 хлорированием хлористым тионилем.

С учетом изложенного, технологическая схема получения пропазина должна включать следующие стадии:

1. Получение ГХ ДМАПХ.
2. Получение технического пропазина:
  - а) получение основания пропазина;
  - б) получение технического пропазина.
3. Получение фармакопейного пропазина.

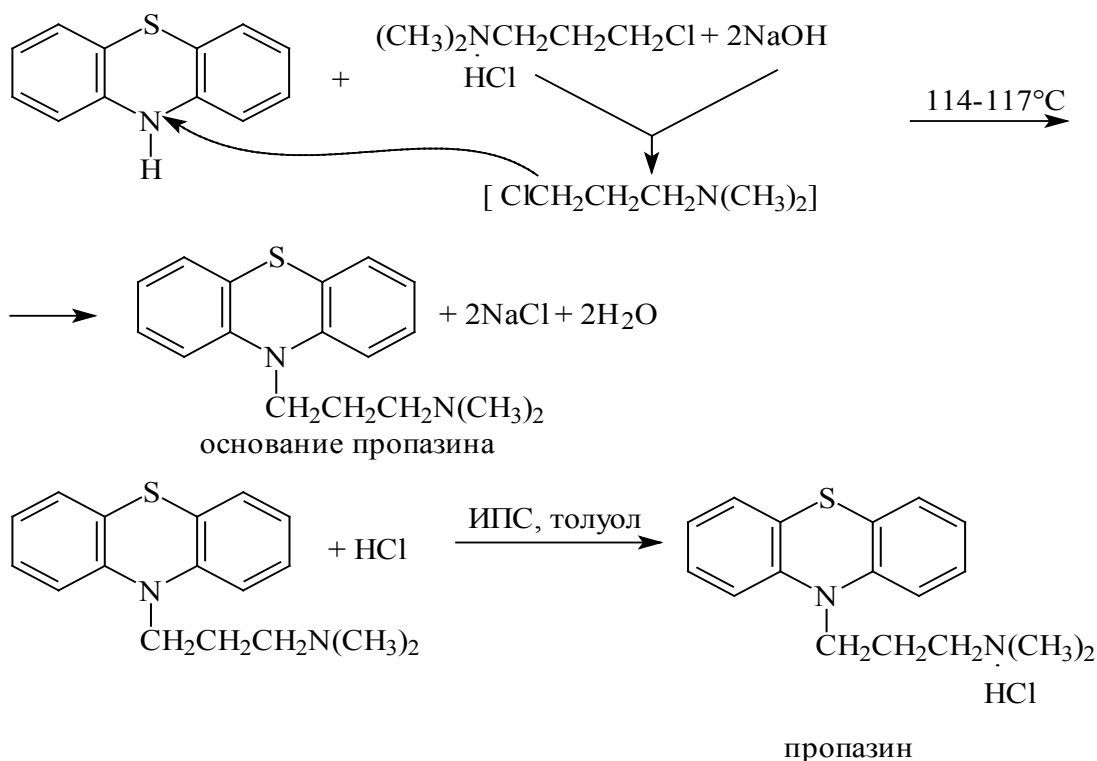
Химическая и технологическая схемы производства пропазина представлены ниже:  
Получение ГХ ДМАПХ.



Технологическая схема:

- \* заполнение мерников реагентами (3-диметиламинопропанолом-1 - 3-ДМАП, тионилхлоридом) и смесью растворителей (сухие толуол и хлорбензол);
- \* загрузка 3-ДМАП и смеси растворителей в сухой реактор - хлоратор, снабженный обратным теплообменником;
- \* хлорирование постепенным добавлением тионилхлорида (6-7 ч) при температуре 20-28°C (выделяющийся диоксид серы через теплообменник и ловушку, заполненную смесью растворителей (см. выше), поступает в колонну, непрерывно орошаемую водой, на абсорбцию);
- \* нагревание массы в хлораторе (1,5-2 ч) до кипения (98-116°C) и выдержка для окончания хлорирования в течение 3 ч (контроль - анализ на кислотность не более 1%);
- \* самоохладение массы до 70-75°C и передача полученной суспензии вакуумом в сухой аппарат на конденсацию (алкилирование). Хлоратор промывают смесью растворителей и также передают в реактор-конденсатор.

Получение технического пропазина.



Технологическая схема:

- а) получение основания пропазина.

- \* догрузка (при необходимости) смеси растворителей (толуола и хлорбензола) в реактор-конденсатор;

- \* загрузка феноптиазина и едкого натра при 50-70°C;

- \* нагревание массы до кипения (114-117°C) и алкилирование в этом режиме.

Вода (образующаяся от выделяющегося в реакции хлороводорода и едкого натра) отгоняется азеотропно с растворителем через теплообменник в разделительную емкость (флорентину), где отделяется и сливается в сборник (органический растворитель возвращается в реактор). Контроль процесса можно вести по количеству отогнанной воды;

- \* отстаивание массы, отделение органического (верхнего) слоя отсасыванием вакуумом в аппарат для отгонки растворителя (остаток соли в реакторе растворяют в воде и после отделения органической фазы водный раствор передают в канализацию химически загрязненных стоков);

- \* отгонка смеси растворителей под вакуумом до прекращения погона (отгон передается на регенерацию смеси растворителей);

- \* фракционированная вакуум-перегонка технического основания пропазина в вакуум-выпарном аппарате при 1-2 мм рт. ст. (1 фракция собирается с температурой в парах до 195°C, 2 фракция - основная - при 195-120°C). Обогрев куба аппарата ведут подачей паров даутерма с температурой 350-385°C. Окончание разгонки определяют по падению температуры в парах и ее росту в массе. Затем подачу теплоносителя в рубашку прекращают, вакуум-насос отключают. Замеряют количество основной фракции. Вакуум-выпарной аппарат промывают дихлорэтаном;

- \* приготовление раствора основания пропазина в толуоле. Раствор передают на промывку водой и выделение технического пропазина.

Примечание: 1 фракция, отработанное масло из вакуум-насосов, "дихлорэтановая промывка" аппарата разгонки засасываются вакуумом в контейнер и передаются на сжигание.

б) Получение технического пропазина.

- \* загрузка толуольного раствора основания пропазина в реактор с мешалкой;

- \* промывка толуольного раствора дистиллированной водой до отсутствия в промывной воде растворимых аминов;

- \* охлаждение промытого раствора в реакторе для осаждения пропазина до 10°C;

- \* добавление раствора хлороводорода в абс. изопропанол до слабокислой реакции по "конго" для осаждения пропазина при температуре (20-25)°C;

- \* отгонка под вакуумом определенного количества смеси растворителей (толуола, изопропанола, влаги) при температуре не выше 95°C. Отгоны направляют на сжигание;

- \* охлаждение и дополнительная кристаллизация технического пропазина при 20°C;

- \* фуговка и промывка пропазина сухим толуолом (маточник и "промывки" передают на регенерацию).

Получение фармакопейного пропазина.

Фармакопейный пропазин получают перекристаллизацией технического продукта, например, из смеси толуола и изопропанола или из хлорбензола.

Технологическая схема:

- \* растворение технического пропазина в смеси растворителей в реакторе-растворителе, снабженном обратным теплообменником, при 85-90°C;

- \* фильтрация на друк-филт্রে, обогреваемом паром, от нерастворимых примесей и передача в кристаллизатор;

- \* кристаллизация самоохлаждением (до 45-50°C), затем при охлаждении рас-  
солом через рубашку кристаллизатора до 0-(-5)°C;
  - \* фуговка осадка, промывка дихлорэтаном, затем захлажденным абсолютным  
изопропанолом (загружаемым через кристаллизатор). Маточник и "промывки" передают  
на дальнейшую переработку для выделения дополнительного количества пропазина;
  - \* сушка пропазина в вакуум-сушилке при 70-80°C;
  - \* фасовка фармакопейного пропазина.
- Выход пропазина 56,6% на фенотиазин или 41,8% на 3-диметиламинопропанол-1.

### Производство аминазина (2-хлор-10-(3'-диметил- аминопропил)-фенотиазина гидрохлорида)

Аминазин получают алкилированием 2-хлорфенотиазина гидрохлоридом 3-диметиламинопропил-1-хлорида (ГХ ДМАПХ) в присутствии едкого натра, т.е. аналогично синтезу пропазина.

Как показано выше, 2-замещенные производные фенотиазина получают из соответствующих 3-замещенных производных дифениламина реакцией циклизации последних при сплавлении с серой в присутствии каталитических количеств иода. Необходимый в данном производстве 3-хлордифениламин, вследствие отсутствия товарного продукта, приходится получать в этом же производстве из подходящего сырья сложным методом. Ключевым промежуточным продуктом при этом является 2,4-дихлортолуол. Последний получают из 2,4-диаминотолуола диазотированием с последующим разложением "биссоли диазония" по реакции Зандмейера в присутствии однохлористой меди с выходом до 80% на диамин. Технология подобных процессов рассматривалась в курсе "Общие методы биоорганического синтеза".

2,4-Дихлортолуол окисляют в 2,4-дихлорбензойную кислоту, которую далее конденсируют с анилином. Полученную при этом 3-хлордифениламино-6-карбоновую кислоту декарбоксилируют с образованием 3-хлордифениламина. Последний циклизуют в 2-хлорфенотиазин. Таковы химические принципы синтеза аминазина.

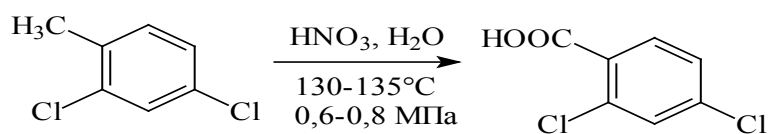
На основании изложенного, технологическая схема производства аминазина должна включать следующие стадии:

1. Получение ГХ ДМАПХ (изложение см. выше);
2. Получение 2-хлорфенотиазина:
  - а) получение 2,4-дихлорбензойной кислоты;
  - б) получение 3-хлордифениламино-6-карбоновой кислоты;
  - в) получение 3-хлордифениламина;
  - г) получение 2-хлорфенотиазина.
3. Получение технического аминазина:
  - а) получение основания аминазина;
  - б) получение технического аминазина.
4. Получение фармакопейного аминазина.

Химическая и технологическая схемы стадий 2-4 производства аминазина представлены ниже.

Получение 2-хлорфенотиазина.

- а) Получение 2,4-дихлорбензойной кислоты.

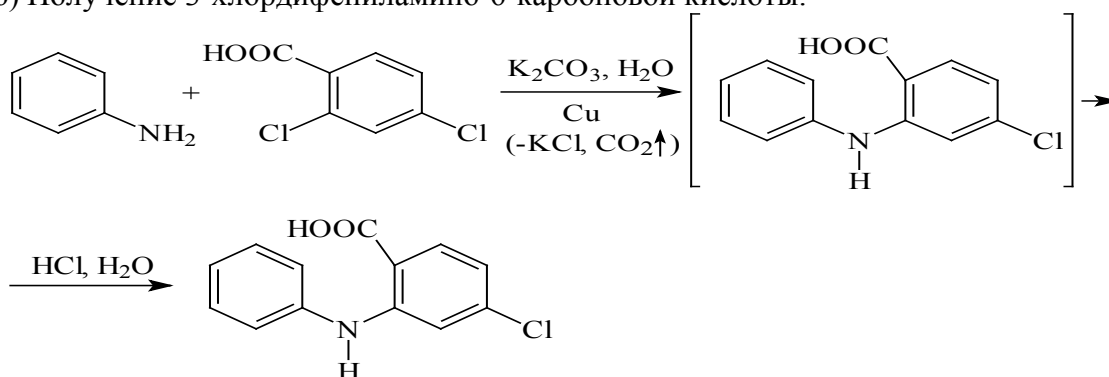


Технологическая схема:

- \* приготовление разбавленной азотной кислоты (30-33%);
  - \* загрузка в реактор окисления (автоклав) очищенного 2,4-дихлортолуола и раствора окислителя;
  - \* окисление при 130-135°C (давление 0,6-0,8 МПа) в течение 7-8 ч;
  - \* отгонка остатков 2,4-дихлортолуола;
  - \* кристаллизация продукта при 15-20°C;
  - \* фуговка и промывка осадка 2,4-дихлорбензойной кислоты водой.
- Выход составляет около 80%.

Маточники и промывные воды направляют на нейтрализацию и далее в канализацию химически загрязненных стоков. При выделении и возврате 2,4-дихлортолуола выход увеличивается до 95% (с учетом возврата).

б) Получение 3-хлордифениламино-6-карбоновой кислоты.

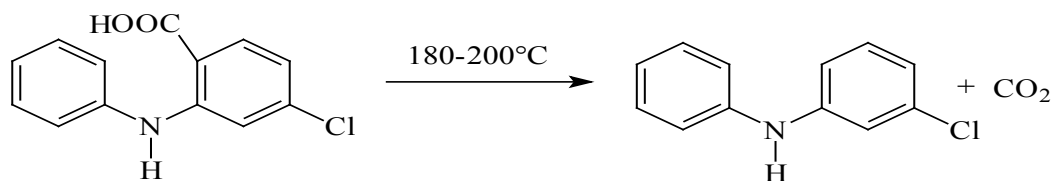


Технологическая схема:

- \* загрузка воды и поташа, растворение (концентрация около 47%);
- \* загрузка 2,4-дихлорбензойной кислоты и получение калиевой соли при 80-90°C (контроль - прекращение выделения CO<sub>2</sub>);
- \* загрузка анилина при 70-80°C и катализатора (свежеосажденной меди), затем кипячение массы 5-6 ч при 102-112°C;
- \* разбавление водой, фильтрация от меди на друк-филт্রে;
- \* осветление раствора активированным углем при кипячении (10-20 мин.);
- \* фильтрация горячего раствора от угля;
- \* осаждение продукта подкислением маточного раствора при (80-85)°C соляной кислотой до pH 4,3-4,5;
- \* фуговка выделившегося осадка продукта и промывка его горячей (98-100)°C водой до нейтральной реакции;
- \* сушка при (95-110)°C до остаточной влажности не выше 5%.

Выход составляет 82-84%.

в) Получение 3-хлордифениламина.



Технологическая схема:

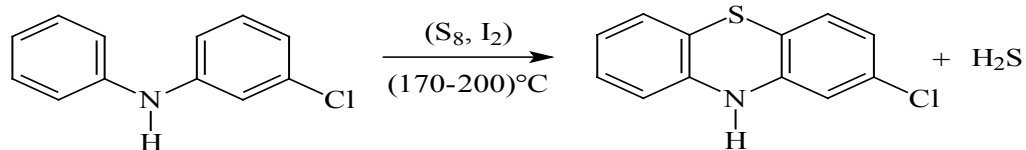
- \* загрузка исходной "кислоты" в реактор декарбоксилирования;
- \* плавление нагреванием до 180-200°C (при перемешивании) и декарбоксилирование при температуре до (210-215)°C в течение 2-3 ч при небольшом разрежении (остаточное давление 650-690 мм рт. ст.);
- \* вакуум-перегонка образовавшегося 3-хлордифениламина при 3-4 мм рт. ст. (T<sub>кип</sub>=165-170°C при 4,5 мм);

\* фильтрация от примесей исходной "кислоты", попадающих в начальный момент перегонки из теплообменника;

\* повторная вакуум-перегонка.

Выход составляет (86-90)% от теории.

г) Получение 2-хлорфенотиазина.



Технологическая схема:

\* загрузка реагентов (3-хлордифениламина, серы) и катализатора (иода);

\* циклизация (сплавление при перемешивании при температуре 170-200°C в течение 1-2 ч). Контроль процесса осуществляется по прекращению выделения сероводорода (в контрольной емкости с хлорбензолом). Выделяющийся сероводород поглощают в специальной системе улавливания раствором едкого натра или гипохлоритов;

\* растворение продукта в хлорбензоле при кипячении;

\* осветление массы углем;

\* фильтрация от угля и остатков серы на друк-фильтре (нагрев паром);

\* охлаждение раствора и кристаллизация продукта при 5-10°C;

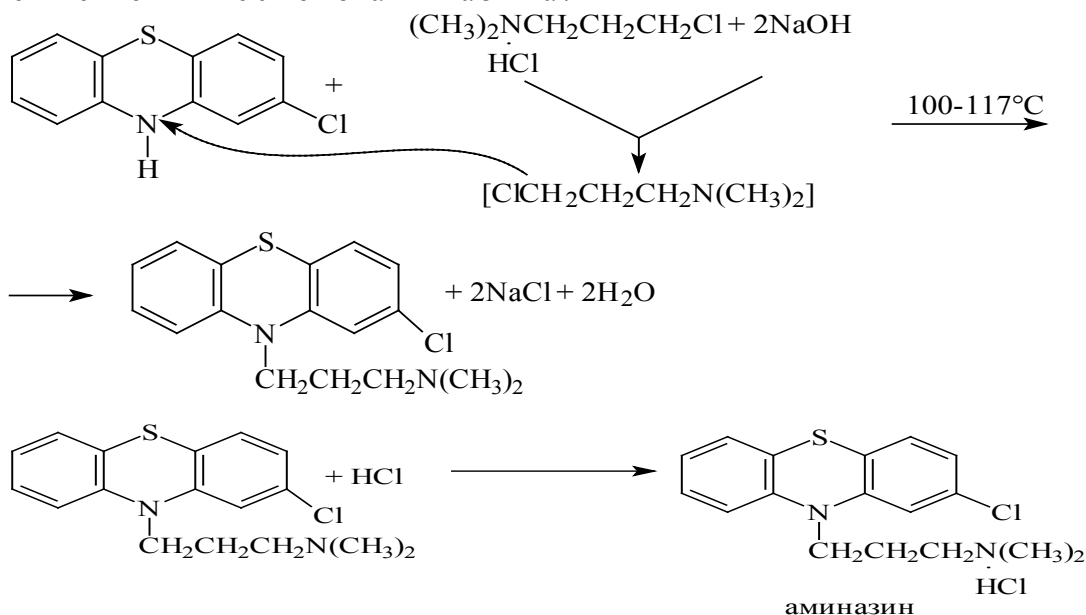
\* фильтрация продукта на друк-фильтре, промывка хлорбензолом и этиловым или изопропиловым спиртом;

\* сушка 2-хлорфенотиазина при 100°C.

Выход составляет 68% от теории.

Из полученного маточного раствора отгоняют спирт и хлорбензол, к остатку (содержащему непрореагировавшие 3-хлордифениламин, 2-хлорфенотиазин, серу) добавляют определенное количество исходных реагентов и проводят следующий цикл циклизации, как описано выше. Указываемое в литературе число циклов без вывода маточников - 10-11. Такой прием позволяет повысить выход продукта до 80%. Однако на практике удается осуществить без заметного снижения качества до 5-6 циклов, причем продукты, полученные после 4-го и последующих циклов возврата маточников, обычно дополнительно перекристаллизовывают из хлорбензола. Выход при этом снижается на 10-12% от теории.

Получение технического аминазина.



Технологическая схема получения основания аминазина и технического аминазина в основном аналогична соответствующим стадиям производства пропазина (см. выше) и поэтому подробно далее не приводится.

К особенностям этой стадии относится более сложная очистка основания аминазина. Основную фракцию основания аминазина, собранную при фракционированной вакуум-перегонке технического основания при температуре в парах 210-226°C (1 мм рт. ст.), дополнительно очищают через гидрохлорид. Для этого основание аминазина растворяют в толуоле, промывают чуть подкисленной соляной кислотой водой. Затем экстрагируют основание 2,5% раствором соляной кислоты при рН не менее 3-3,5. После отделения нижнего водного слоя (раствора аминазина) его подщелачивают кальцинированной содой до рН 8,5-9,0 и основание аминазина экстрагируют толуолом.

Толуольный раствор основания аминазина далее передают на осаждение технического аминазина. Выход перегнанного основания аминазина составляет 91,2% на 2-хлорфенотиазин, а технического аминазина - 73,1%, также на 2-хлорфенотиазин или 52,7% от теории, считая на 3-диметиламинопропанол-1. По литературным данным выход технического аминазина после выделения составляет до 77,0%, считая на 2-хлорфенотиазин.

Получение фармакопейного аминазина.

Фармакопейный аминазин получают перекристаллизацией технического продукта из смеси толуола и изопропанола по технологии, аналогичной технологии очистки пропазина.

Выход на очистке составляет до 88-90% суммарно (с учетом возвратов).

В заключение необходимо подчеркнуть, что производные дифениламина, фенотиазина оказывают сильное аллергизирующее и местнораздражающее действие на кожу и слизистые оболочки. Поэтому в производствах пропазина, аминазина и других препаратов этого ряда все операции по получению и переработке продуктов проводятся в условиях, исключающих возможность попадания их на кожу и слизистые оболочки, в герметизированной аппаратуре, в помещениях с эффективной местной вентиляцией (кратность воздухообмена выше 5). Обязательно применение индивидуальных средств защиты - противогаза, резиновых перчаток, спецодежды, а также прием душа и смена белья и одежды.

Основные химические и технологические принципы синтеза и организации промышленного производства пропазина и аминазина являются типовыми и в производстве других препаратов этого ряда (динезин, метеразин, этаперазин, трифтазин и др.), включая и препараты с другим фармакологическим действием, например, N-ацильные производные фенотиазина и его 2-замещенных: нонахлазин, хлорацизин, фторацизин, этмозин. Конечно, производство каждого из перечисленных препаратов имеет свои особенности, вытекающие из их химического строения.