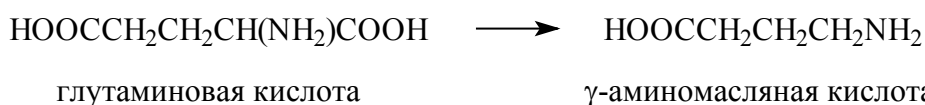


НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Среди лекарственных средств, стимулирующих ЦНС, важное место занимают ноотропные средства и другие ГАМКергические вещества, влияющие на так называемые ГАМКергические системы мозга, т.е. на специфические рецепторы, взаимодействующие с ГАМК - γ -аминомасляной кислотой или ее аналогами. ГАМК рассматривают как медиатор, участвующий в процессах торможения в ЦНС. Основной особенностью ноотропных средств является способность оказывать прямое активирующее влияние на обменные процессы мозга, в частности, активировать обмен в клетках мозга и в ЦНС, стимулировать интеллектуальную сферу (улучшать память и умственную деятельность, облегчать процессы обучения, передачу информации между полушариями мозга), синаптическую передачу возбуждения в нейронах ЦНС, улучшать кровоснабжение и энергические процессы мозга. В связи с последним некоторые из этих средств усиливают сопротивление клеток мозга недостатку кислорода, т.е. повышают устойчивость мозга к гипоксии, к различным токсическим воздействиям, оказывают легкий психоаналептический эффект, способствуют восстановлению речи и физических движений после тех или иных нарушений мозгового кровообращения.

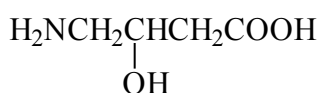
Первым, причем природным, биогенным лекарственным средством этой группы следует считать γ -аминомасляную кислоту (гаммааминомасляную кислоту, ГАМК), являющуюся первичным продуктом ферментативного расщепления природной глутаминовой кислоты:



γ -Аминомасляная кислота (аминалон, гаммалон и др.) широко применяются при сосудистых заболеваниях головного мозга (атеросклероз, гипертония), при хронической церебрально-сосудистой недостаточности с нарушением памяти, внимания, речи, головокружениями, после инсульта и травм мозга, при эндогенных депрессиях с затруднениями умственной деятельности, при алкогольном слабоумии, при лечении умственной отсталости у детей.

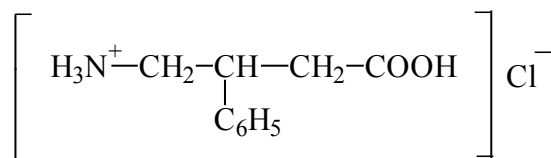
На основе применения и изучения роли ГАМК в организме был создан целый ряд новых препаратов - ее производных или продуктов ее метаболизма, например:

- β -гидрокси- γ -аминомасляная кислота (богамк, гамибетан):



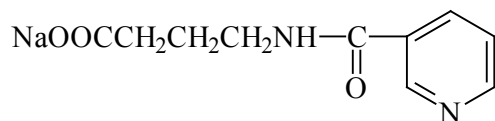
Предложена в качестве эффективного средства при лечении эпилепсии и умственной отсталости у детей.

- β -фенил- γ -аминомасляной кислоты гидрохлорид (фенибут, фенигама) - оригинальное транквилизирующее и ноотропное средство, которое можно рассматривать как производное двух биогенных веществ: ГАМК и β -фенилэтиламина:



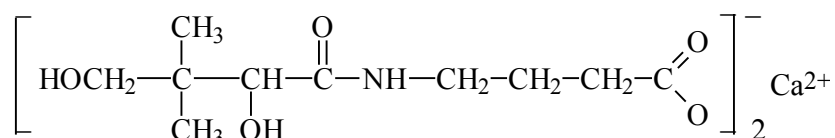
В отличие от ГАМК, фенибут легко проникает в мозг. Применяется, в основном, при неврозах и психопатических состояниях, как седативное средство перед операциями.

- пикамилон (натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты), также сочетающий в структуре фрагменты двух природных веществ, в том числе никотиновой кислоты (витамина РР):



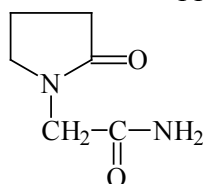
Улучшает кровоснабжение, функциональное состояние, метаболические процессы мозга. Применяется в качестве ноотропного и вазоактивного средства и транквилизатора, при острых нарушениях и хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, астенических состояниях, в условиях напряженной и экстремальной деятельности, для восстановления работоспособности и повышения устойчивости к физическим и умственным нагрузкам.

- пантогам (гопатен) - кальциевая соль D(+)-гомопантотеновой (D(+)-α,γ-дигидрокси-β,β-диметилбутирил-γ-аминомасляной) кислоты:



По фармакологическим свойствам пантогам сходен с ГАМК и D(+)-пантотеновой кислотой (витамином В₃). Применяется при эпилепсии, в терапии последствий черепно-мозговых травм, при ряде патологий ЦНС у детей и взрослых, в т.ч. в качестве противосудорожного средства, при умственной недостаточности, олигофрении, задержке развития речи у детей.

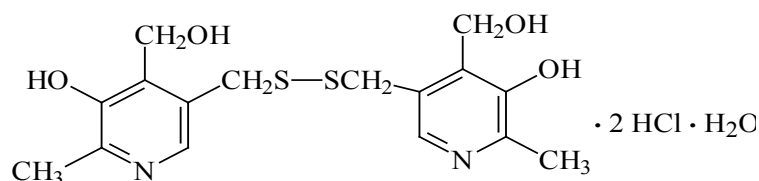
- пирацетам (ноотропил) - 2-оксо-1-пирролидинилацетамид или N-карбамидометил-пирролидон-2:



Пирацетам является выраженным структурным аналогом ГАМК, отличается низкой токсичностью, своеобразной фармакологической активностью - очень широко применяется при различных заболеваниях ЦНС, атеросклерозе мозга, паркинсонизме и церебрально-сосудистой недостаточности, в психиатрической практике, терапии алкоголизма и др.

Как уже указывалось ранее, к группе ноотропных средств относится также натрия оксibuтират.

Оригинальным по химической структуре является препарат пиридитол (энцефабол, пиритинол и др.), который можно рассматривать как производное пиридоксина (витамина В₆) - с удвоенной модифицированной молекулой пиридоксина, содержащей дисульфидный мостик:



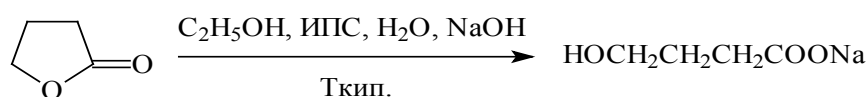
Бис-(2-метил-3-гидрокси-4-гидроксиметил-5-метил-пиридил)-дисульфида дигидрохлорида (гидрат)

Применяют при заторможенности и неглубоких депрессиях различной природы, некоторых формах шизофрении, астениях, мигрени, задержке психического развития у детей, олигофрении и др. Применяют также в качестве корректора нейролептической активности в сочетании с антидепрессантами, некоторыми нейролептиками или седативными средствами.

Синтез отдельных представителей ноотропных лекарственных средств

Получение натрия оксибутирата

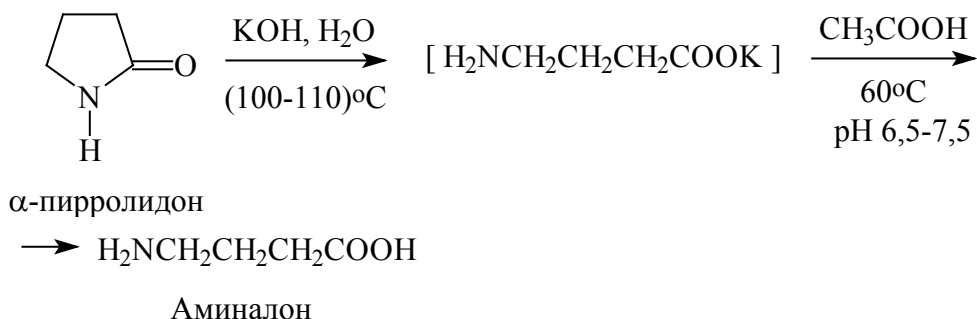
Натрия оксибутират получают щелочным гидролизом γ -бутиролактона при нагревании по схеме:



Процесс ведут в реакторе с обратным теплообменником. Сначала приготавливают раствор гидроксида натрия в смеси этанола, изопропанола и воды при кипении массы. Затем постепенно приливают стехиометрическое количество γ -бутиролактона при кипении массы. Контроль окончания щелочного гидролиза ведут по исчезновению щелочной реакции по фенолфталеину (рН около 7,5). При необходимости добавляют либо едкий натр, либо γ -бутиролактон. Полученную реакционную массу (раствор) осветляют активированным углем, фильтруют через прогретый друк-фильтр с угольной подушкой. Осветленный раствор кристаллизуют при (5-7) $^{\circ}\text{C}$. Продукт отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и сушат при (50-70) $^{\circ}\text{C}$ в вакуум-сушилке. Маточники направляют на утилизацию растворителя. Выход до 60% на γ -бутиролактон.

Получение аминалона

Из различных возможных способов получения аминалона простейшим является метод щелочного гидролиза α -пирролидона (доступного исходного сырья, получаемого химической промышленностью) по схеме:



Щелочной гидролиз α -пирролидона ведут стехиометрическим количеством раствора гидроксида калия в определенном количестве воды при нагревании при (100-110) $^{\circ}\text{C}$ и перемешивании. По окончании реакции массу разбавляют спиртовыми маточниками со стадии перекристаллизации технического аминалона и полученный раствор калиевой соли γ -аминомасляной кислоты нейтрализуют ледяной уксусной кислотой при температуре около 60 $^{\circ}\text{C}$ до величины рН 6,5-7,5. Затем при охлаждении рассолом кристаллизуют технический продукт при (0-5) $^{\circ}\text{C}$. Технический продукт отфуговывают и промывают этиловым спиртом. Для получения фармакопейного продукта технический аминалон растворяют при температуре 70 $^{\circ}\text{C}$ в определенном количестве дистиллированной воды, осветляют при 70 $^{\circ}\text{C}$ активированным углем, фильтруют от угля на прогретом друк-фильтре.

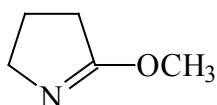
Из осветленного водного раствора аминалон осаждают добавлением абсолютного этилового спирта до концентрации спирта в массе в пределах 93-96% (масс.). Осадок аминалона отфуговыывают, промывают спиртом и сушат при 50-70°C в вакуум-сушилке.

Спиртовый маточник и промывной спирт используют для разбавления реакционной массы после завершения реакции гидролиза.

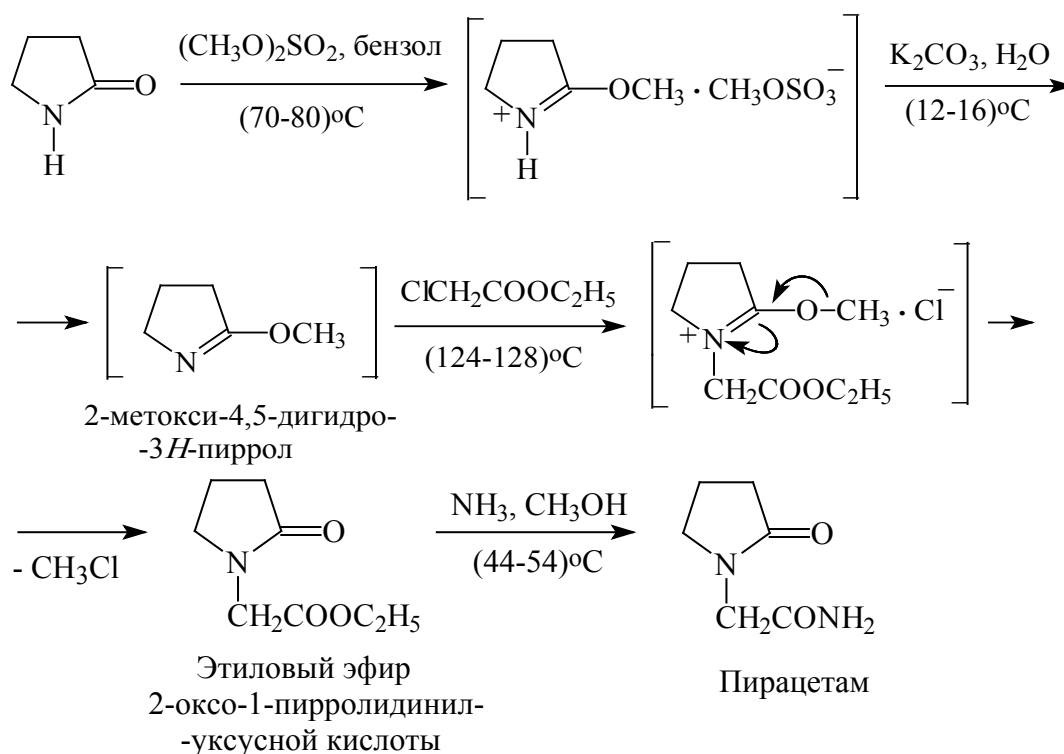
Выход фармакопейного продукта 89-91%, считая на α -пирролидон.

Схема синтеза пирацетама

Из структуры пирацетама очевидно, что наиболее подходящим исходным сырьем для его синтеза является α -пирролидон. Однако, прямое N-алкилирование его производными хлоруксусной кислоты, требующее достаточно жестких условий, отличается невысокой селективностью вследствие возможности побочной реакции O-алкилирования лактимной структуры α -пирролидона. В связи с этим предварительно специально защищают гидроксигруппу лактимной структуры путем ее O-метилирования и образованием промежуточного 2-метокси-4,5-дигидро-3H-пиррола строения:



Последний, в отличие от α -пирролидона, однозначно алкилируется по атому азота. При взаимодействии с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты с образованием, вероятно, промежуточной четвертичной соли, которая при нагревании в вакууме легко деметилируется с отщеплением хлористого метила и восстановлением лактамной структуры, характерной для α -пирролидона. Таким образом, химическая схема синтеза пирацетама может быть представлена следующим образом:



На первой стадии α -пирролидон метилируют в среде бензола диметилсульфатом при температуре (70-80)°C. После отстаивания реакционной массы нижний слой метил-

сульфата 2-метокси-4,5-дигидро-3*H*-пиррола (“О-метил- α -пирролидона”) отделяют от бензольного слоя и передают на выделение основания 4% водным раствором поташа, которое ведут при охлаждении и температуре (12-16) $^{\circ}$ C в присутствии органического растворителя - бензола.

После отстаивания отделяют верхний бензольный раствор “О-метил- α -пирролидона” и передают на стадию N-алкилирования этиловым эфиром хлоруксусной кислоты. После добавления последней и отгонки бензола алкилирование ведут при температуре (124-128) $^{\circ}$ C с фракционированием массы под вакуумом. После отгонки легколетучих продуктов (остатков бензола, хлористого метила) отбирают фракцию этилового эфира 2-оксо-1-пирролидинил-уксусной кислоты. Выход его на α -пирролидон составляет около 50-50,5%. Получение амида - пирацетама - ведут взаимодействием “этилового эфира” с насыщенным раствором аммиака в метаноле при температуре (44-54) $^{\circ}$ C.

Технический пирацетам кристаллизуют при охлаждении, отфильтровывают и тщательно отдувают на фильтре от метанола.

Фармакопейный пирацетам получают перекристаллизацией из изопропанола, с осветлением активированным углем. После фильтрации от угля и кристаллизации продукт отфуговывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат. Выход технического пирацетама составляет около 82% от теории, считая на “этиловый эфир”, фармакопейного - 71,2% на технический. Таким образом, суммарный выход по схеме составляет около 29,3-29,5%, считая на α -пирролидон.

Получение пантогама

Впервые синтез пантогама был описан в Японии в 1966 г. путем конденсации (N-ацилирования) кальциевой соли γ -аминомасляной кислоты D(-)-пантолактоном (полупродуктом производства витамина В₃) при кипячении реагентов в метаноле или этаноле.

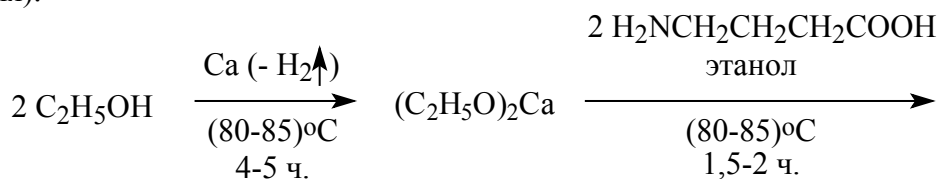
При этом кальциевую соль γ -аминомасляной кислоты получали взаимодействием последней с окисью кальция, что не всегда обеспечивало хорошее качество полупродукта.

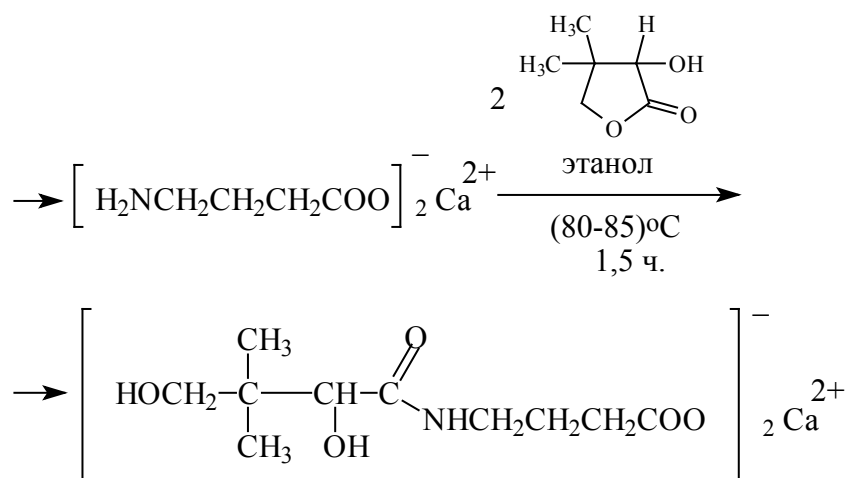
Отечественный синтез пантогама разработан в 1975 г. в бывшем НПО “Витамины” Мариевой Т.Д., Гунаром В.И. и Копелевичем В.М. и включает следующие основные стадии:

1) Получение кальциевой соли γ -аминомасляной кислоты из аминалона и этилата кальция.

2) Получение пантогама N-ацилированием кальциевой соли аминалона D(-)-пантолактоном - лактоном D(+)-пантоевой (α,γ -дигидрокси- β,β -диметилмасляной) кислоты.

Общая химическая схема синтеза представлена ниже (включая получение этилата кальция):





Пантогам

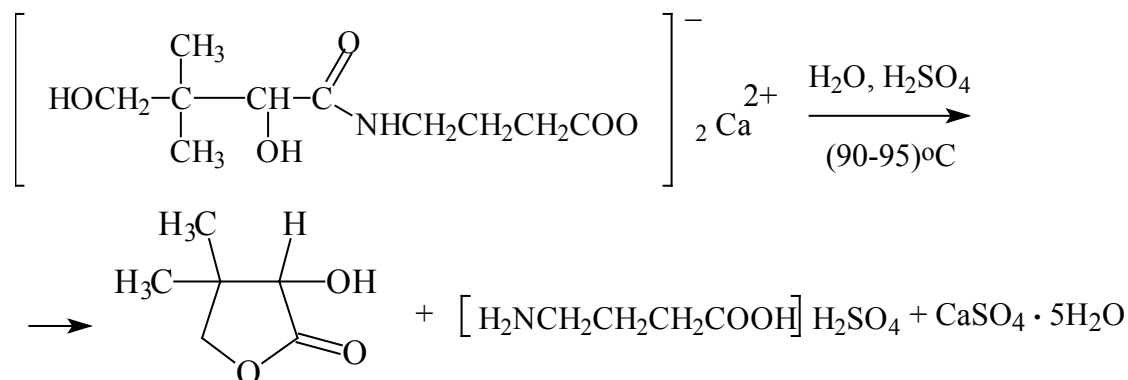
Все процессы ведут в одном реакторе, снабженном обратным теплообменником, при кипении массы, без выделения промежуточных продуктов.

Сначала взаимодействием металлического кальция с абсолютным этиловым спиртом, при кипении последнего, получают по типовой технологии (см., например, получение этилата натрия в производстве барбитуратов) спиртовой раствор этилата кальция. К полученному полупродукту добавляют стехиометрическое количество аминалона и кипят 1,5-2 часа, до полного растворения его. К полученному спиртовому раствору кальциевой соли аминалона добавляют стехиометрическое количество D(-)-пантолактона и кипят массу в течение 1,5 часов. Раствор разбавляют абсолютным этиловым спиртом, осветляют углем, фильтруют на прогретом друк-фильтре при (40-50)^oC и передают на кристаллизацию в течение 3-4 суток при температуре 15^oC, с добавлением затравки готового продукта. Полученный продукт отфильтровывают, промывают абсолютным спиртом и сушат при (60-80)^oC в вакууме. Выход составляет 52,1%, считая на аминалон.

Полученный спиртовой маточник и промывной спирт содержит до 7-8% аминалона, 20-22% пантолактона и 10-12% пантогама и требует специальной переработки.

После отгонки спирта получают кубовый остаток, утилизация которого с целью извлечения из него D(-)-пантолактона и аминалона может быть осуществлена по следующему, весьма поучительному, методу.

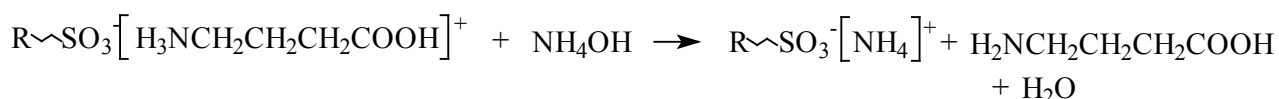
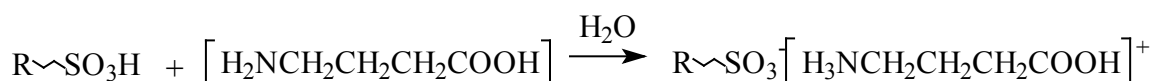
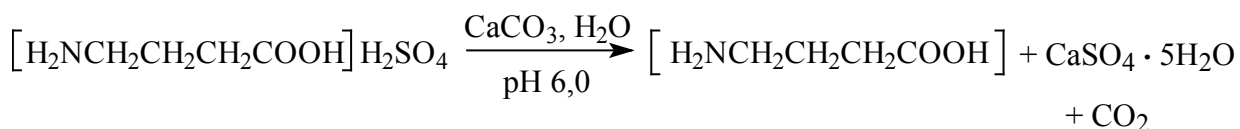
Кубовый остаток разбавляют водой до концентрации по "сухим" веществам 20-22%, добавляют к массе конц.серную кислоту и нагреванием при (90-95)^oC в течение 3-х часов гидролизуют пантогам с образованием D(-)-пантолактона, кислого сульфата аминалона и гипса по схеме:



Полученную суспензию охлаждают и отфильтровывают гипс. Из водного маточника экстрагируют D(-)-пантолактон хлороформом. Из экстракта, после осветления углем,

отгоняют хлороформ до концентрации лактона 70-73% и затем кристаллизуют D(-)-пантолактон при (0)-(-5)°С. Продукт отфильтровывают и сушат под вакуумом при 60-80°С. Выход D(-)-пантолактона составляет до 62-63,5% от теории, считая на сумму лактона и пантогама в маточнике.

Водный раствор, полученный после экстракции лактона, содержащий сульфат аминалона и серную кислоту, осторожно нейтрализуют мелом до величины рН 6,0 и затем отфильтровывают осадок гипса. Полученный раствор аминалона для очистки от примесей пропускают через колонну с катионитом КУ-2(H⁺), при этом происходит сорбция аминалона на катионите, а примеси удаляют с элюатом. После промывки колонны водой аминалон десорбируют с катионита при пропускании 5% водного раствора аммиака, получая в элюате водный раствор аминалона. Последовательность протекающих химических процессов при выделении аминалона может быть изображена следующим образом:



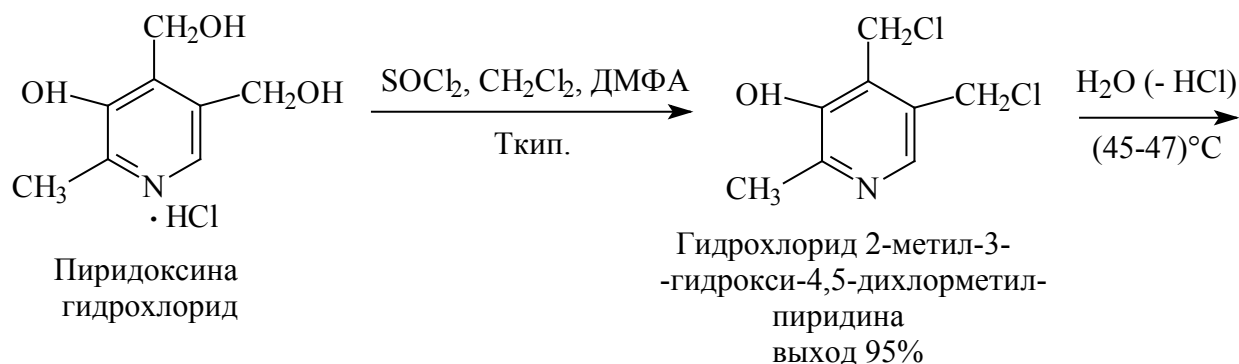
Водный раствор аминалона упаривают досуха или выделяют аминалон как в промышленном методе его получения. Выход аминалона составляет до 69,5-73% от теории, считая на сумму аминалона и пантогама в маточнике.

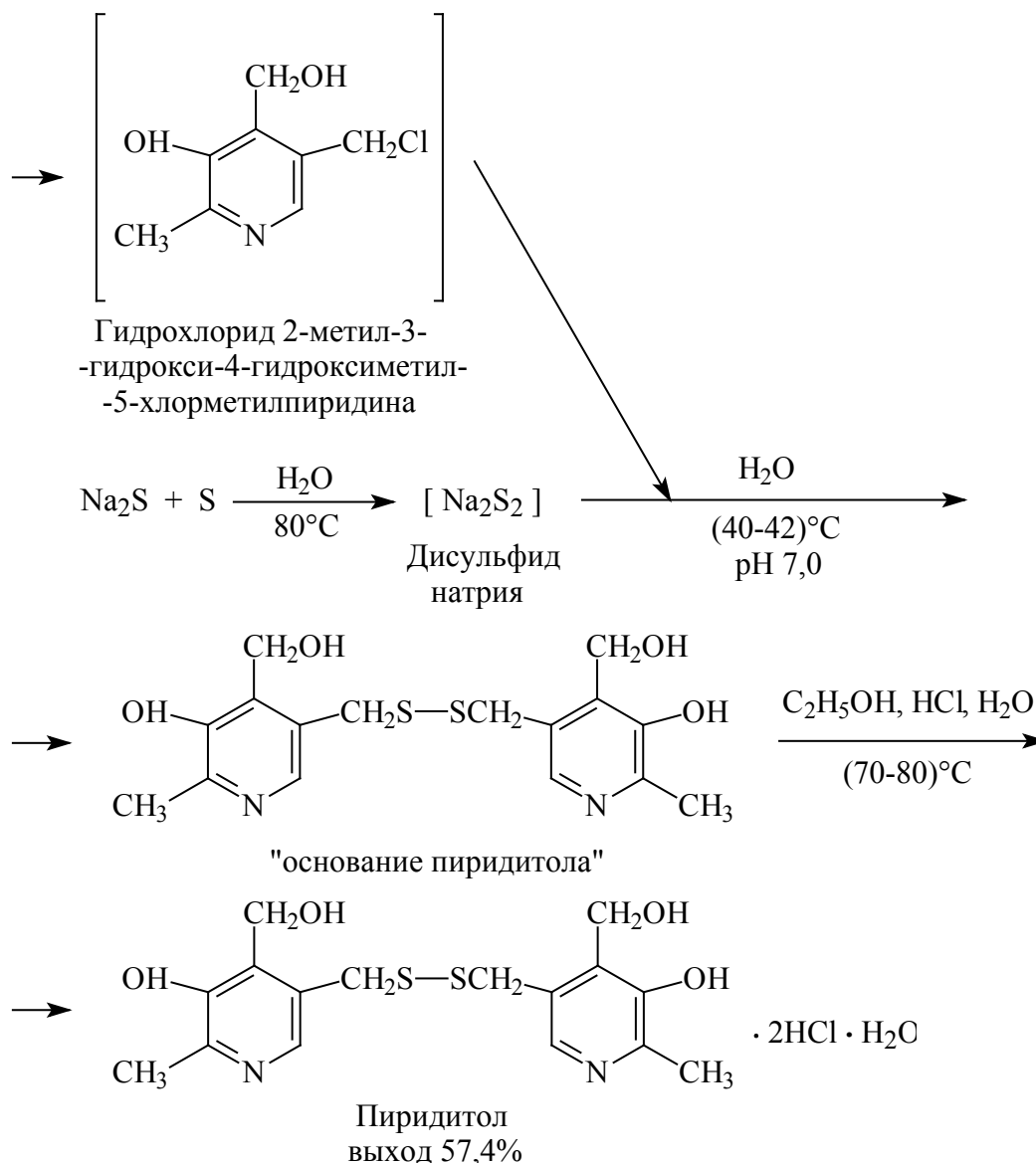
Полученные продукты возвращают в производство.

Схема синтеза пиридитола

Метод синтеза пиридитола разработан также в бывшем НПО «Витамины» в 1978 г. с использованием в качестве исходного сырья витамина В₆ - пиридоксина гидрохлорида (2-метил-3-гидрокси-4,5-дигидроксиметилпиридина дигидрохлорида) Гунаром В.И. и сотр.

Химическая схема синтеза представлена ниже:





Хлорирование пиридоксина гидрохлорида ведут тионилхлоридом в хлористом метиле с добавлением диметилформаида, при кипячении массы в течение 12 часов. Осадок продукта отфильтровывают, промывают хлористым метилеом и высушивают при (45-50)^oC под вакуумом. Выход - 95%.

Полученный "дихлорид" частичным избирательным гидролизом в воде при (45-47)^oC превращают в гидрохлорид 2-метил-3-гидрокси-4-гидроксиметил-5-хлорметилпиридина (пиридиновый, протонированный азот цикла активирует в реакции гидролиза только 4-хлорметильную группу).

Раствор осветляют активированным углем и фильтруют при (38-40)^oC. В реакторе готовят при 80^oC водный раствор дисульфида натрия взаимодействием сульфида натрия и серы, охлаждают до (40-42)^oC и приливают водный раствор 5-хлорметильного производного.

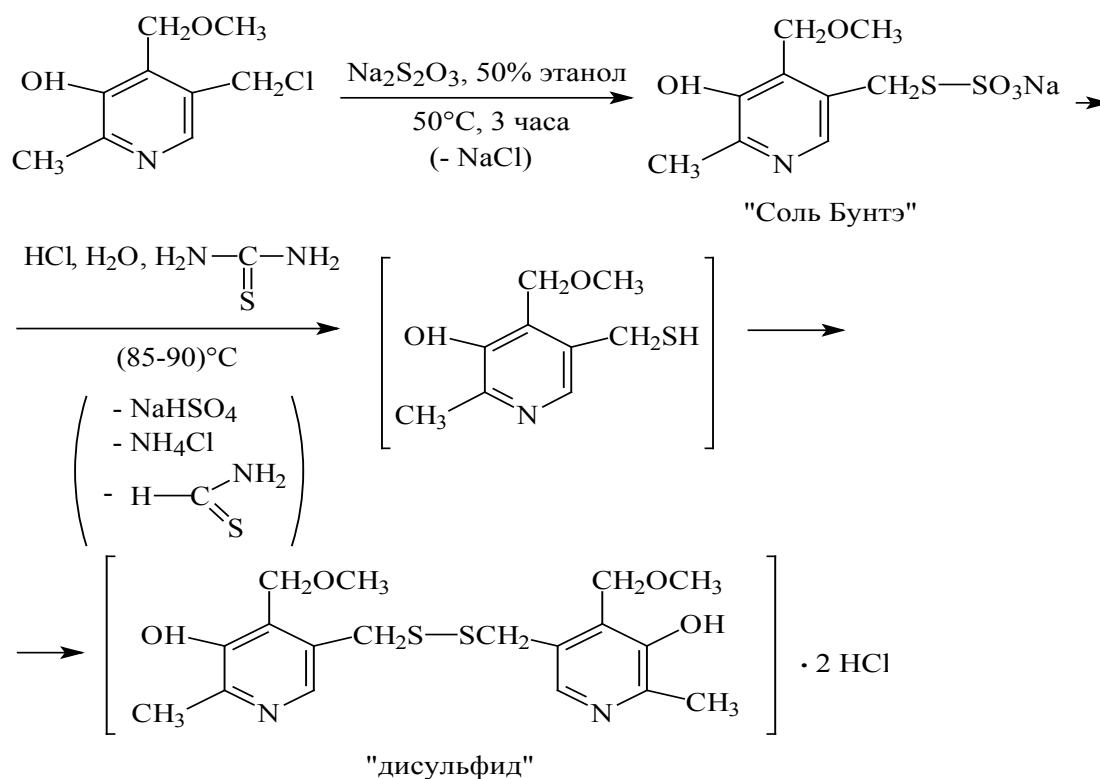
Реакцию нуклеофильного замещения хлора ведут при (40-42)^oC до достижения величины pH 7,0. Осадок основания пиридитола отфильтровывают, переводят взаимодействием с 10% соляной кислотой в гидрохлорид и после осветления углем и отделения угля вновь осаждают основание 10% водным раствором едкого натра при pH 7,0. Очищенное основание после фильтрации, промывки водой и сушки переводят в пиридитол в этиловом спирте взаимодействием с конц.соляной кислотой, осветляют углем при (70-80)^oC и после фильтрации от угля полученный раствор пиридитола кристаллизуют при охлаждении до -

(4-6)°С. Продукт отфильтровывают, промывают охлажденным абс.этиловым спиртом и сушат при (40-50)°С под вакуумом. Из маточников после упарки в 10 раз выделяют дополнительное количество технического продукта. Очистку пиридитола проводят перекристаллизацией его из 10% соляной кислоты, с осветлением углем. Кристаллизуют после фильтрации от угля при -6°С.

Продукт отфильтровывают, промывают охлажденным до -4°С абс.этиловым спиртом и сушат при (40-50)°С под вакуумом. Выход составляет 57,4% от теории на “дихлорметильное” производное.

Существенным недостатком данного метода является образование побочных полисульфидов в реакции 5-хлорметильного производного с дисульфидом натрия.

Опубликован близкий к рассмотренному метод получения “дисульфида” взаимодействием раствора 2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-5-хлорметилпиридина в 50% этаноле с тиосульфатом натрия при 50°С в течение 3-х часов. Осадок т.н. “соли Бунтэ” (S-(2-метил-3-гидрокси-4-метоксиметил-пиридил-5-метил)-тиосульфата натрия) отфильтровывают и далее гидролизуют нагреванием при (85-90)°С в 1 N растворе соляной кислоты в присутствии мягкого окислителя (тиомочевины). Химическая схема может быть представлена следующим образом:



После гидролиза “соли Бунтэ” и окисления промежуточного тиольного аналога метилового эфира пиридоксина раствор осветляли углем, фильтровали и после подщелачивания насыщенным раствором кальцинированной соды отфильтровывали основание “дисульфида”. Последнее растворяли в 10% соляной кислоте и упаривали досуха. Очевидна возможность получения по такой схеме и пиридитола.

В работах кафедры ХТЛВ СПХФА (А.Д.Булат, Б.В.Пассет и др.) аналогичная схема, исходя из пиридоксина гидрохлорида, была проработана с целью получения пиридитола. Однако на стадии гидролиза соответствующей “соли Бунтэ” вместо дорогой тиомочевины использована дешевая (28-32)% перекись водорода. В целом видоизмененный метод получения пиридитола с применением тиосульфата натрия и перекиси водорода позволил увеличить выход пиридитола до 70% на пиридоксина гидрохлорид (вместо 54,5% по ранее разработанному методу с применением дисульфида натрия).