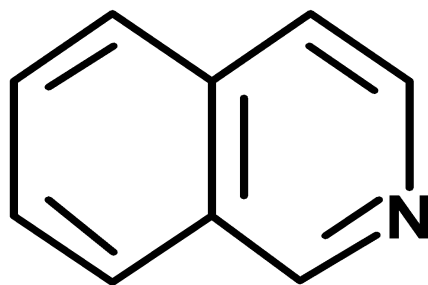


ЛЕКЦИЯ:

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

Изохинолин – конденсированная система
состоящая из ядра бензола и пиридина

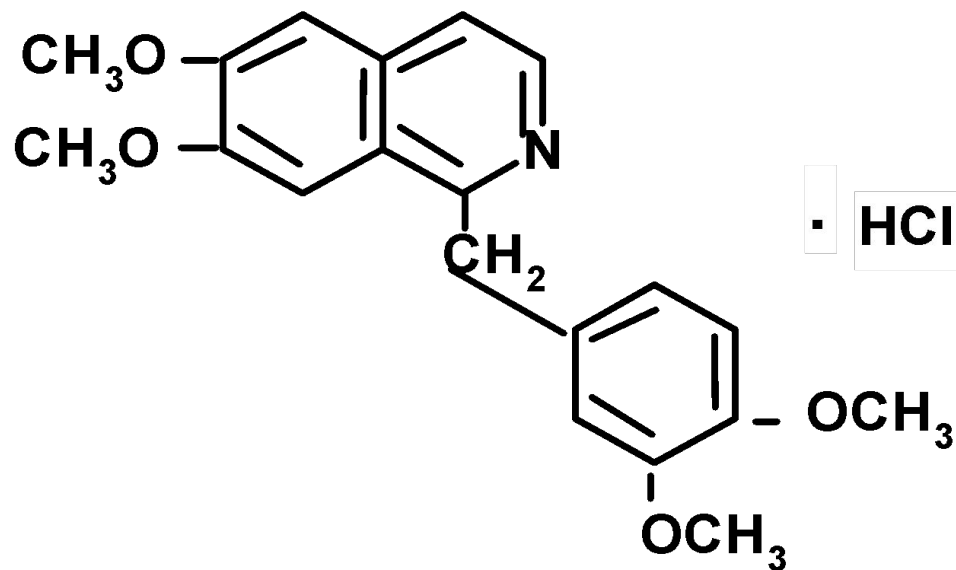


бензо[3,4]

пиридин

Папаверина гидрохлорид

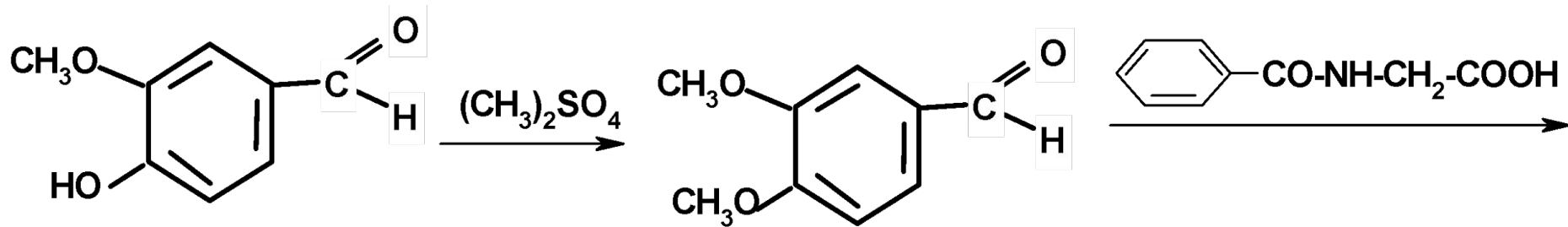
Paraverini hydrochloridum



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

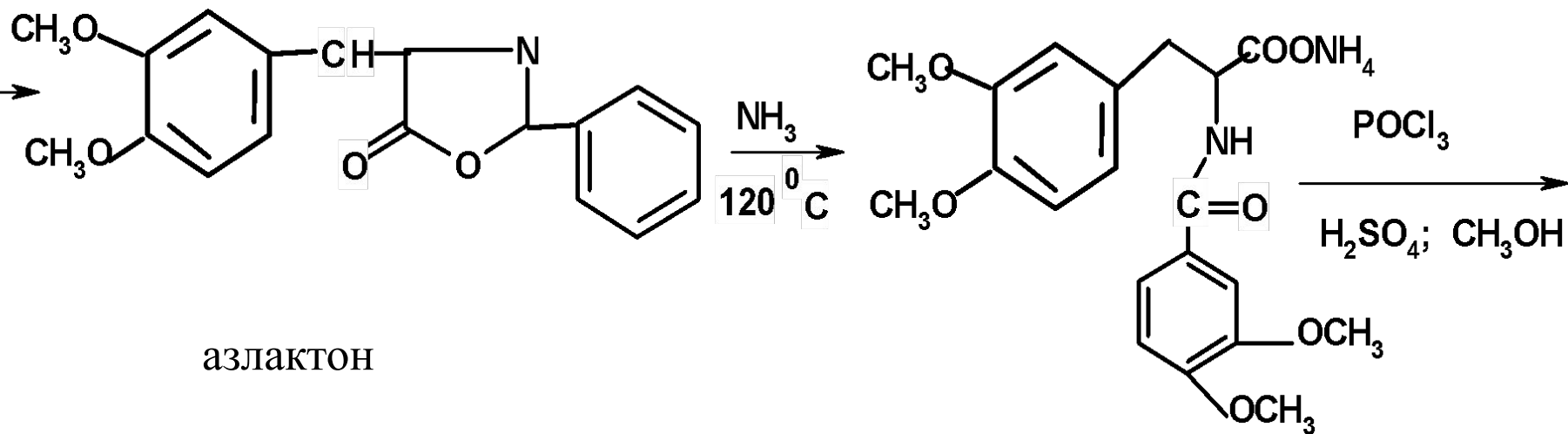
- Папаверин получают как один из многих алкалоидов опия, при его разделении.
- Опий подвергают экстракции водой при $50-55^{\circ}\text{C}$, водный экстракт сгущают в вакууме при $60-70^{\circ}\text{C}$, добавляют аммиак и спирт, при этом часть алкалоидов выпадает в осадок (морфин, наркотин), а часть остаётся в растворе. Фильтрат подкисляют кислотой уксусной, добавляют натрия ацетат и экстрагируют дихлорэтаном. В водном растворе остаются кодеин, тебаин и другие алкалоиды. Дихлорэтан отгоняют, оставшийся папаверин очищают через труднорастворимый оксалат.

Синтез папаверина:



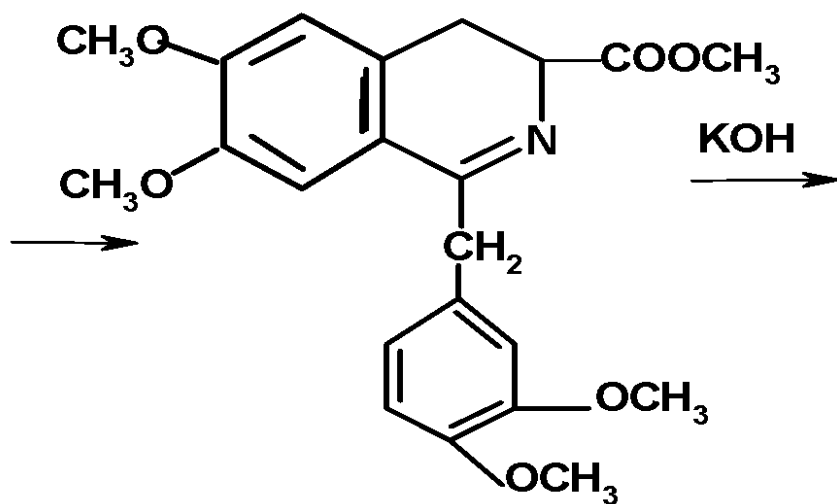
ванилин

вератровый альдегид

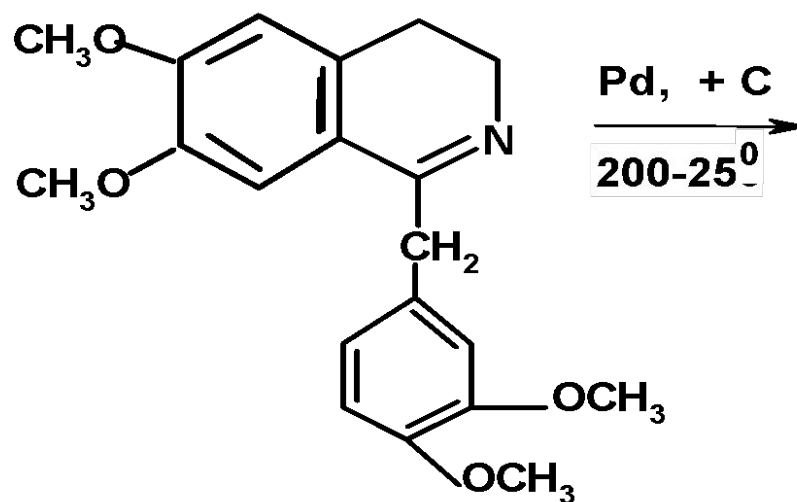


азлактон

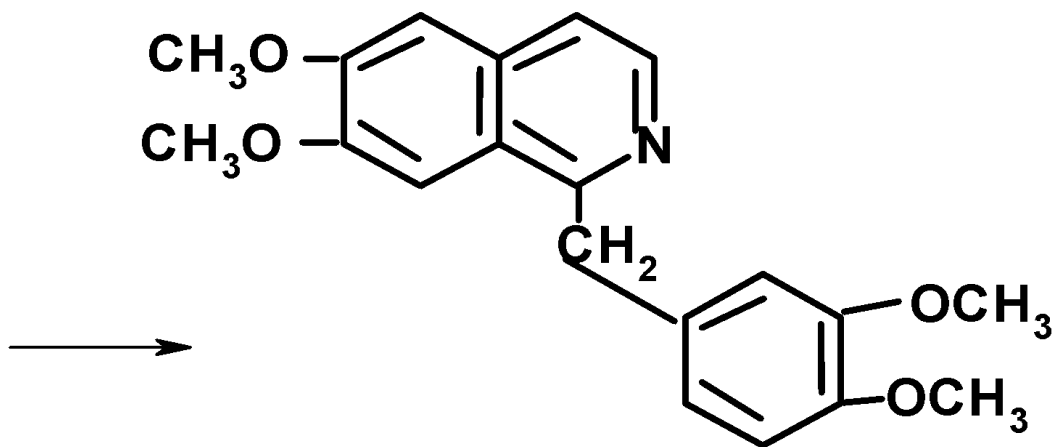
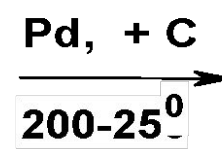
аммонийная соль 3',4'-диметокси-
фенилацетил-3,4-
диметоксифенилаланина



карбометоксидигидропапаверин



дигидропапаверин

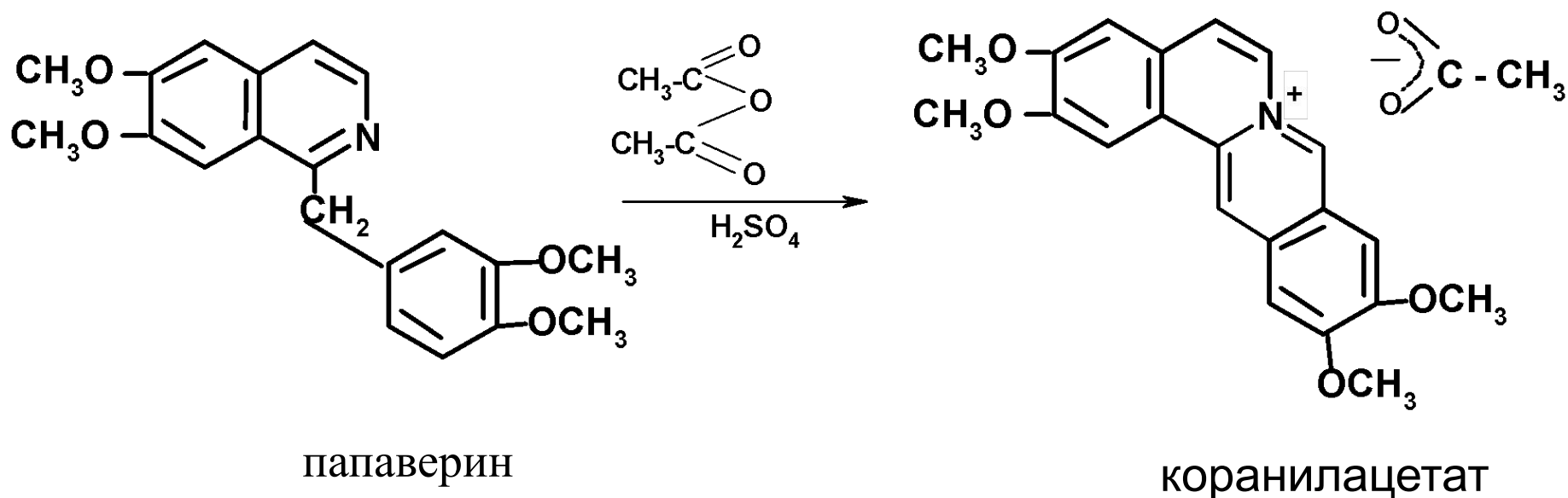


папаверин

- Папаверин выпускается в виде гидрохлорида.
- Папаверина гидрохлорид – белый кристаллический порошок, умеренно растворимый в воде (1:40), легко растворим в хлороформе (1:9), трудно растворим в спирте.
- По НД подлинность папаверина гидрохлорида устанавливают по ИК- и УФ- спектрам и по реакции на хлорид ионы.
- ИК-спектр папаверина гидрохлорида должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца.
- УФ-спектр папаверина в области 230-270 нм должен иметь максимум при 251 нм.

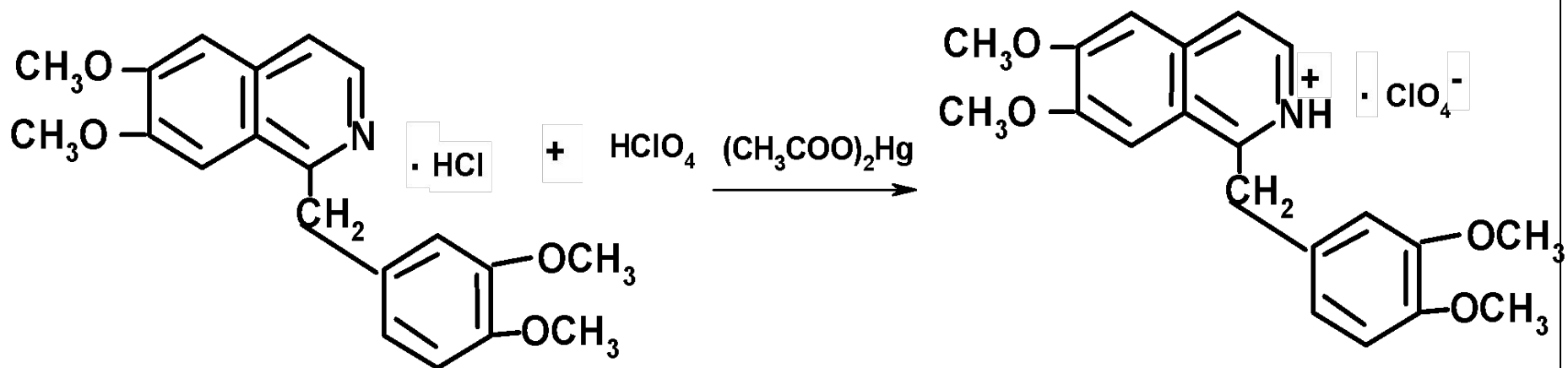
- Для определения папаверина предложено большое число реакций, которые можно использовать для его идентификации и для отличия папаверина от других алкалоидов.
- При добавлении к субстанции реактива Марки появляется красное окрашивание, переходящее в жёлтое, затем в светло-оранжевое. При этом образуется метиленбиспапаверин, который окисляется бромной водой в присутствии аммиака с образованием грязно-фиолетового осадка невыясненного строения.
- Растворяется в спирте с образованием прозрачного раствора фиолетового или красно-фиолетового цвета.

В некоторые зарубежные фармакопеи включена реакция с уксусным ангидридом. К раствору субстанции папаверина гидрохлорида в уксусном ангидриде добавляют несколько капель концентрированной кислоты серной и нагревают – появляется жёлтое окрашивание с зелёной флюоресценцией.



- С реактивом Эрדмана (смесь азотной и серной кислот концентрированных) папаверин даёт тёмно-красное окрашивание.
- С концентрированной кислотой серной при нагревании образуется фиолетовое окрашивание.
- Кроме того папаверин даёт все положительные реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами

- Количественное определение папаверина гидрохлорида проводят методом титрования в безводной кислоте уксусной с помощью 0,1 М кислоты хлорной в присутствии ртути ацетата (индикатор – кристаллический фиолетовый).

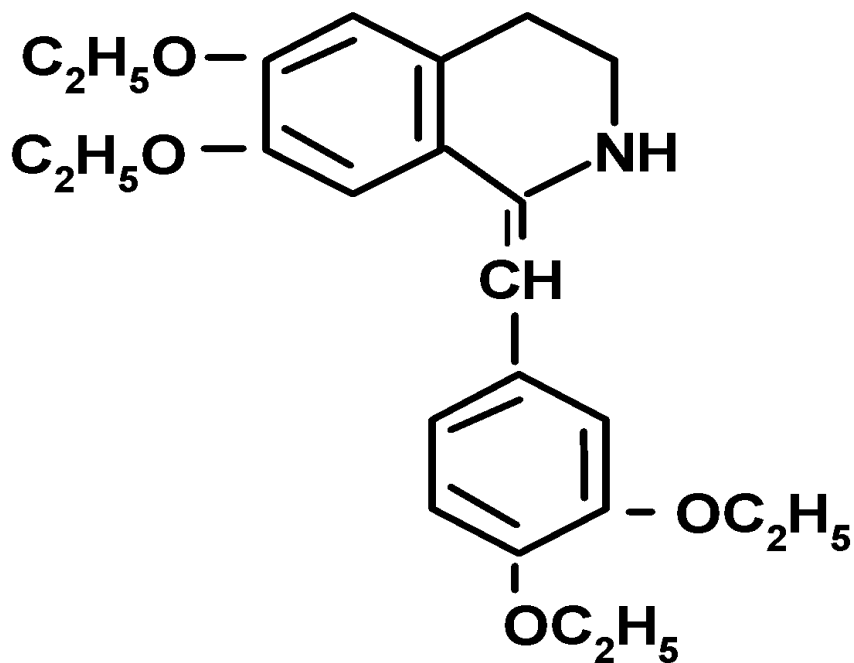


- Применяется папаверина гидрохлорид как спазмолитическое средство при спазмах гладких мышц ЖКТ, бронхов, мочевыводящих путей, а также периферических сосудов и сосудов головного мозга.
- Папаверина гидрохлорид назначают в дозах 0,04-0,08 г 3-5 раз в день или 0,02-0,04 г в виде 1%-2% растворов .
- Выпускается папаверина гидрохлорид в таблетках по 0,01 (для детей) и по 0,04г, в растворе 2% для инъекций по 2 мл и в суппозиториях по 0,2г.
- Папаверина гидрохлорид входит в состав многих сложных лекарственных форм.

Дротаверина гидрохлорид

Drotaverini hydrochloridum

Но – шпа



1-(3',4'-диэтоксбензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохи-
нолина гидрохлорид

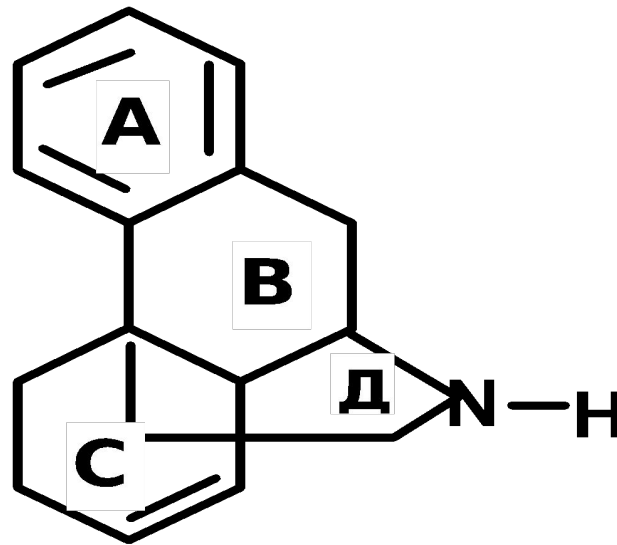
- Дротаверин – вещество светло-жёлтого цвета, умеренно растворимое в воде, легко растворимое в спирте, хлороформе.
- Для подтверждения подлинности дротаверина гидрохлорида используются методы ИК- и УФ- спектрометрии.
- ИК-спектр дротаверина гидрохлорида должен соответствовать ИК-спектру, прилагаемому к НД.
- УФ-спектр дротаверина гидрохлорида в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной должен иметь максимумы при 241 ± 2 нм, 302 ± 2 нм и 353 ± 2 нм.
- Раствор препарата в кислоте серной концентрированной с раствором железа(III) хлоридом при нагревании приобретает зелёное окрашивание. После охлаждения и прибавления кислоты азотной разведенной цвет раствора становится коричнево-красным.
- Раствор препарата должен давать реакцию на хлорид-ионы.

- **Количественное определение** дротаверина гидрохлорида проводят путём титрования 0,1 М раствором кислоты хлорной в среде кислоты уксусной безводной в присутствии ртути ацетата (индикатор – кристаллический фиолетовый).

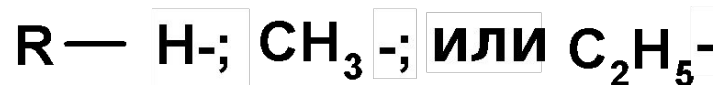
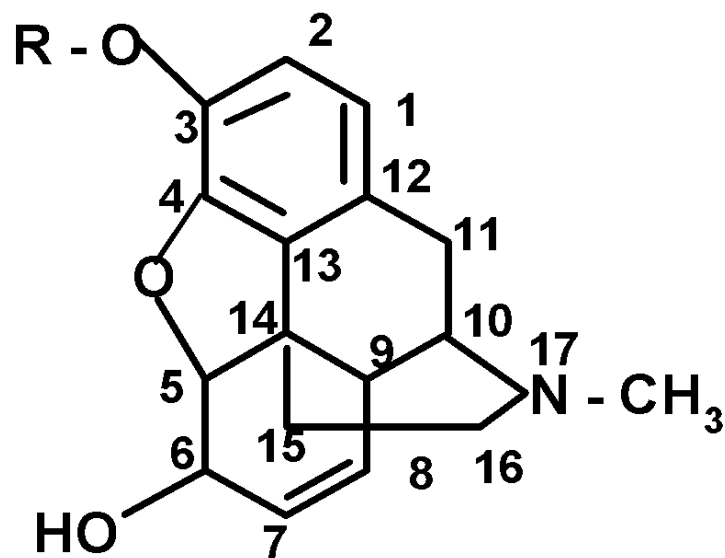
- По фармакологическому действию дротаверин близок к папаверину.
- Применяется дротаверин в основном при спазмах гладкой мускулатуры ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей, при спазмах периферических сосудов и как вспомогательное средство при гипертонии.
- Назначают дротаверин перорально по 0,04-0,08 г 2-3 раза в день или парэнтерально (внутримышечно или подкожно) в виде 2% раствора по 0,04 г.
- Выпускается дротаверин в таблетках по 0,04г и по 2 и 4 мл 2% раствора.
- Дротаверин входит в состав сложных лекарственных средств (Никошпан – комбинированный препарат включающий дротаверин и ислоту никотиновую).

Фенантренизохинолина

Фенантренизохинолин или морфинан представляет собой конденсированную систему, состоящую из четырёх циклов

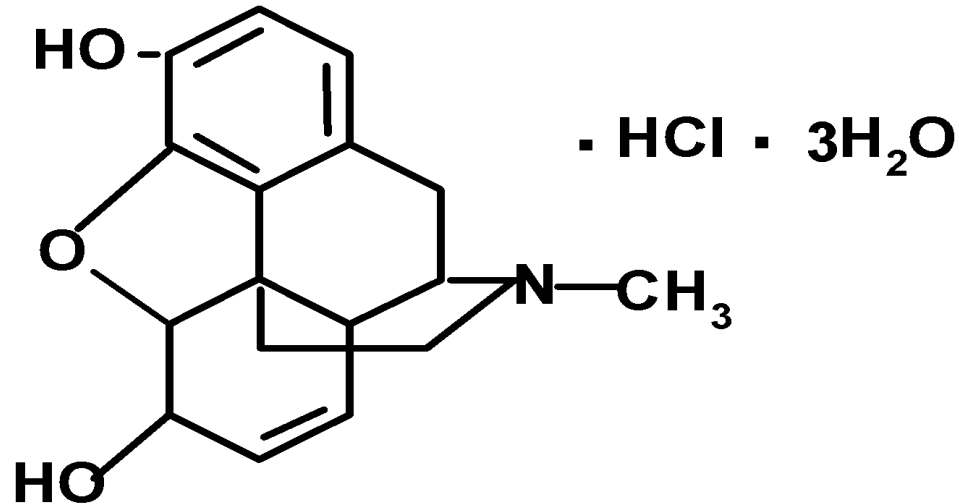


- Морфинановые алкалоиды подразделяют на несколько типов: морфина, синонимина, хасубанонина и др.
- Наибольшее медицинское значение имеют морфинановые соединения морфинового типа: морфин, кодеин и этилморфин, общей формулы



Морфина гидрохлорид

Morphine Hydrochloride

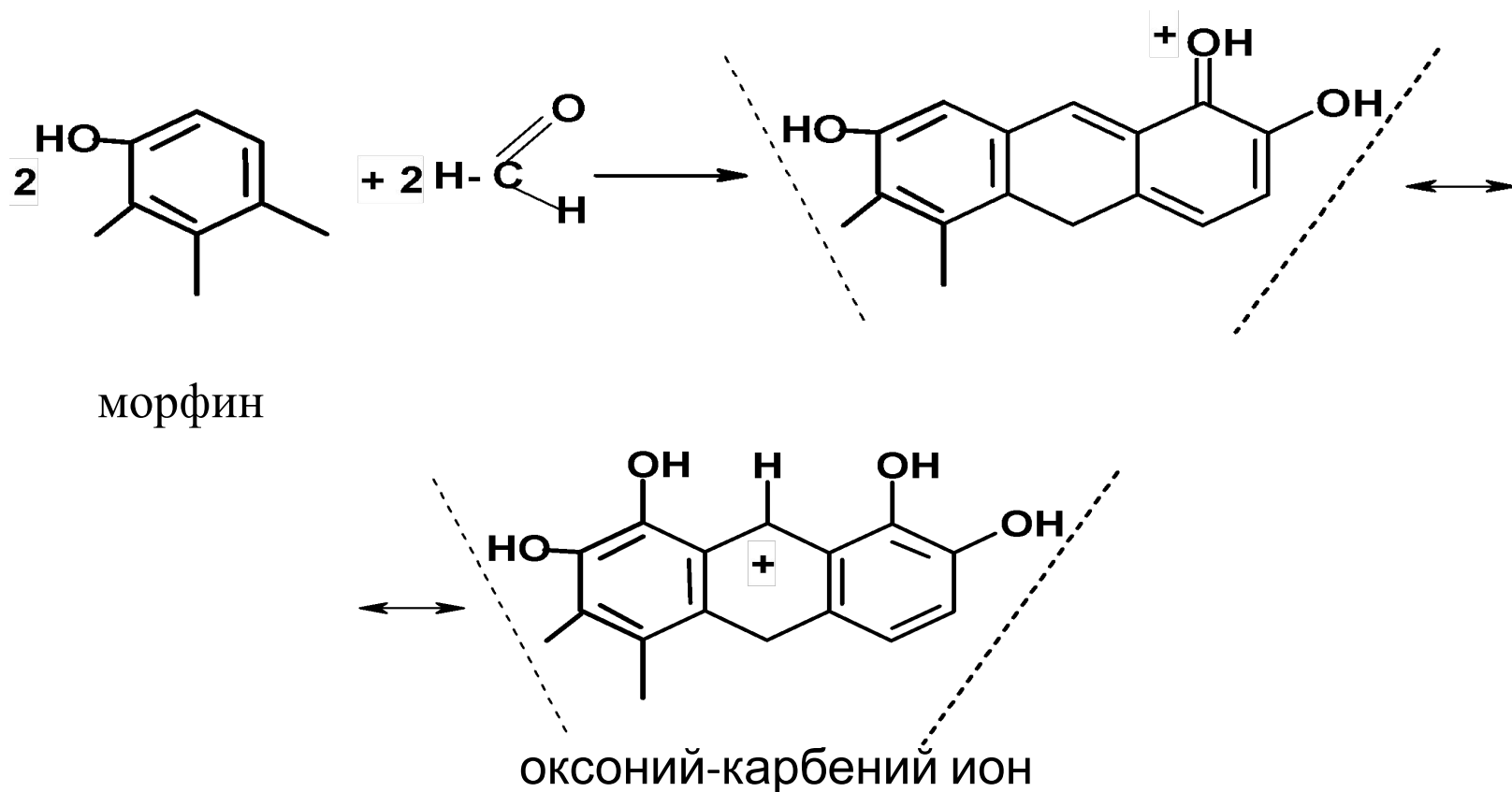


- Морфина гидрохлорид – белые шелковистые кристаллы или белый кристаллический порошок, легко растворим в воде (1:25), растворим в спирте (1:42), нерастворим в хлороформе и эфире.

- **Идентификация:**
- По НД подлинность морфина гидрохлорида устанавливают с помощью УФ- спектрофотометрии и ряда химических реакций.
- ИК-спектр папаверина гидрохлорида должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца.
- УФ-спектр морфина гидрохлорида (0,01% водный раствор) должен иметь максимум при 285 ± 2 нм. В 0,1 М растворе натрия гидроксида (0,01% раствор препарата) максимум светопоглощения должен находиться при 298 ± 2 нм.
- В обоих случаях устанавливают значение величины оптической плотности.
- Препарат должен давать реакцию на хлорид-ионы с раствором серебра нитрата.

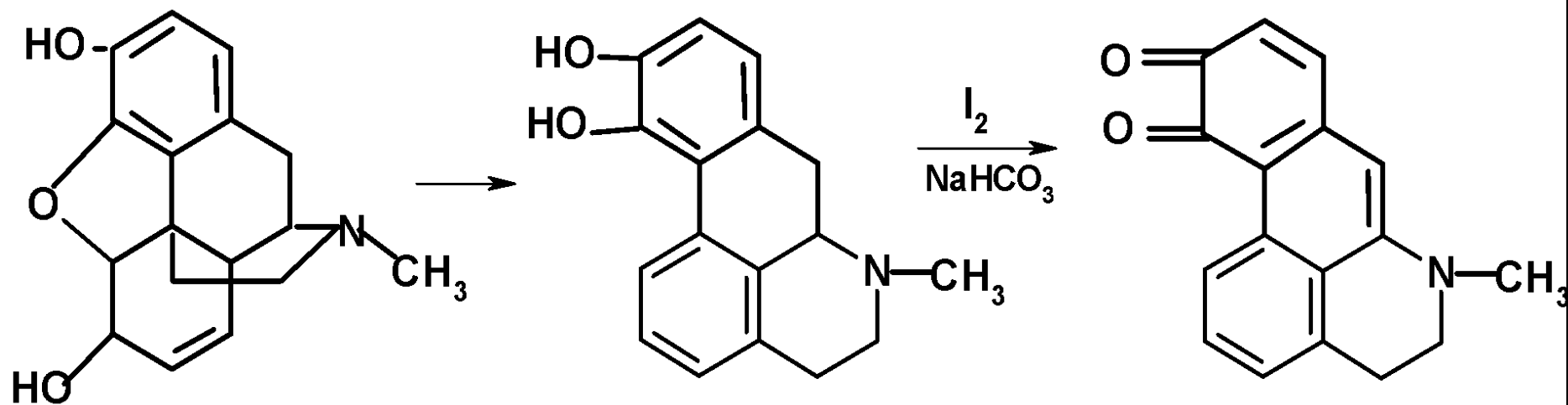
- Для определения подлинности морфина предложено несколько специальных реактивов. (Термин «специальные реактивы» был введён в аналитическую практику для обнаружения опийных алкалоидов).
- К ним относятся реактив Марки – раствор формальдегида в концентрированной кислоте серной, реактив Фреде – раствор аммония молибдата в концентрированной кислоте серной, реактив Манделина – раствор аммония ванадата в концентрированной кислоте серной, реактив Эрдмана – смесь концентрированных кислот азотной и серной и др.

При добавлении к раствору морфина гидрохлорида реактива Марки появляется пурпурно-красное окрашивание, переходящее в фиолетовое. В результате реакции образуется мезомерно стабилизированный равновесный ион оксоний-карбений



- Морфин и некоторые производные морфинана, содержащие гидроксильную группу в положении C_6 и двойную связь в положении C_7-C_8 под действием сильных кислот превращаются в апоморфин. Эта реакция является первой стадией при взаимодействии морфина с различными реактивами, содержащими концентрированную кислоту серную.
- С **реактивом Фреде** морфин даёт фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а при стоянии в зелёное.
- С **реактивом Манделина** морфин даёт фиолетовое окрашивание.
- С **реактивом Эрдмана** морфин даёт красное окрашивание.

- Реакция Пеллагри также основана на превращении морфина в апоморфин

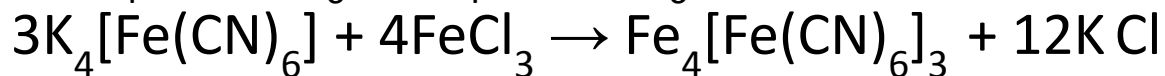
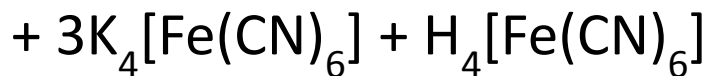
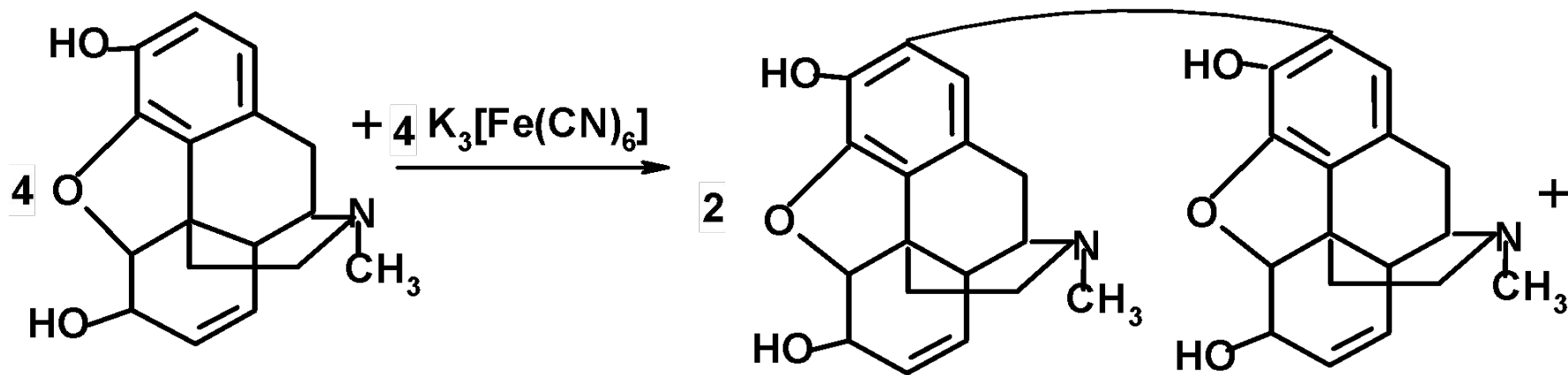


морфин
апоморфина

апоморфин

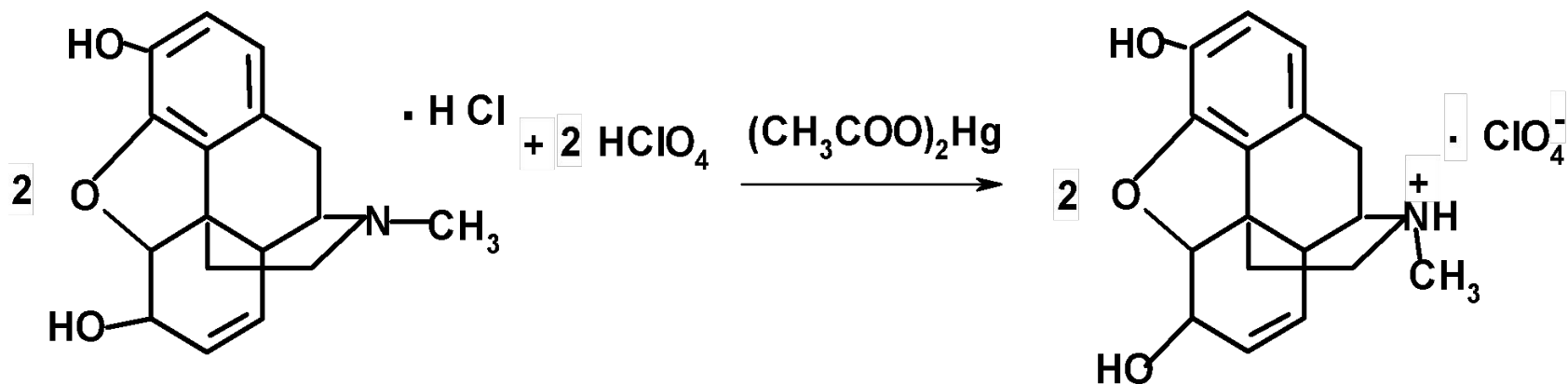
о-хинон

- Морфин легко окисляется в присутствии калия гексацианоферрата(III). При последующем добавлении железа(III) хлорида появляется синее окрашивание



- Морфин содержит фенольный гидроксил, поэтому он реагирует с железом(III) хлоридом, вступает в реакцию с солью диазония с образованием азокрасителя.
- Для идентификации морфина предложены и другие реакции. Морфина гидрохлорид даёт положительные реакции с осадительными реактивами: реактив Драгендорфа, реактив Майера.
- С раствором аммиака морфина гидрохлорид образует осадок, который растворяется при добавлении раствора натрия гидроксида.

- Количественное определение морфина гидрохлорида проводят путём титрования 0,1 М кислоты хлорной в среде безводной кислоты уксусной в присутствии ртути ацетата (индикатор – кристаллический фиолетовый).



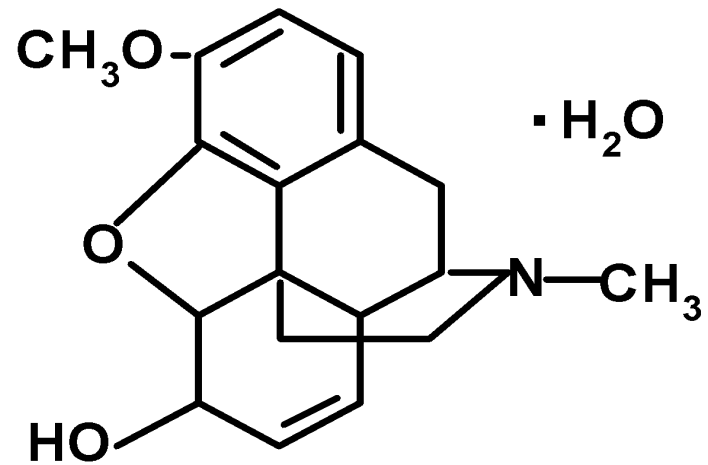
- Вторым методом определения морфина гидрохлорида является обратный аргентометрический по Фольгарду.

- Морфин является основным представителем наркотических анальгетиков. Болеутоляющее действие морфина обусловлено стимулированием мю, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов, а также угнетением межнейтронной передачи болевых импульсов. Морфин оказывает противошоковое действие при травмах, угнетает кашлевой центр, оказывает снотворное действие.
- Морфин легко проникает через биологические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический и плацентарный и может вызвать угнетение дыхания у плода. Поэтому морфин нельзя применять при беременности и обезболивании родов.
- Морфин вызывает явно выраженную эйфорию и поэтому очень быстро у пациентов возникает болезненное пристрастие — наркоманию.

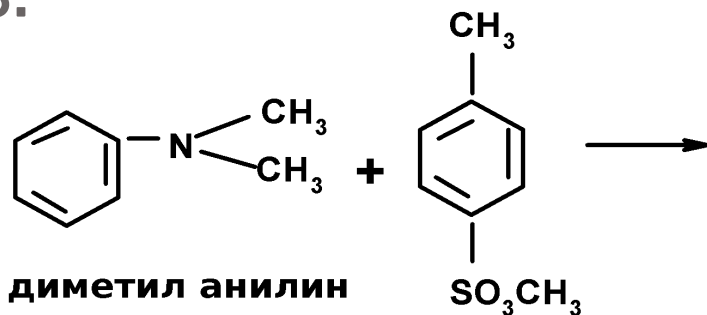
- Морфина гидрохлорид применяют при сильных болях при травмах и заболеваниях, сопровождающихся сильными болевыми ощущениями (злокачественные заболевания, инфаркт миокарда и др.).
- Дозы морфина гидрохлорида 0,01-0,02 г.
- Выпускается морфина гидрохлорид в виде порошка во флаконах по 0,3 г, таблетках по 0,01 г и в виде 1% раствора в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл.
- Наряду с морфина гидрохлоридом выпускаются другие препараты морфина:
Морфилонг; МСТ Континус; М-Эслон – пролонгированные формы морфина.

Кодеин

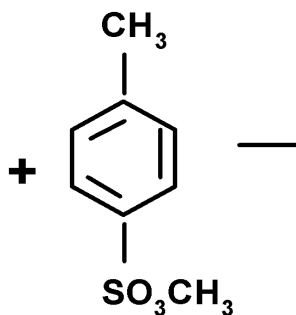
Codeine



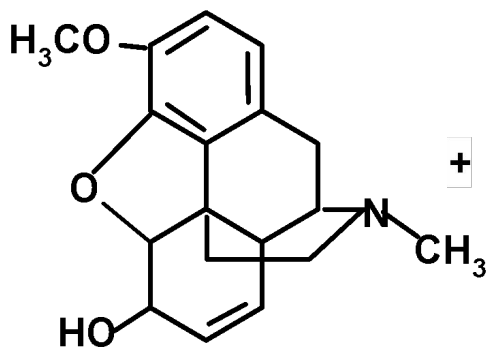
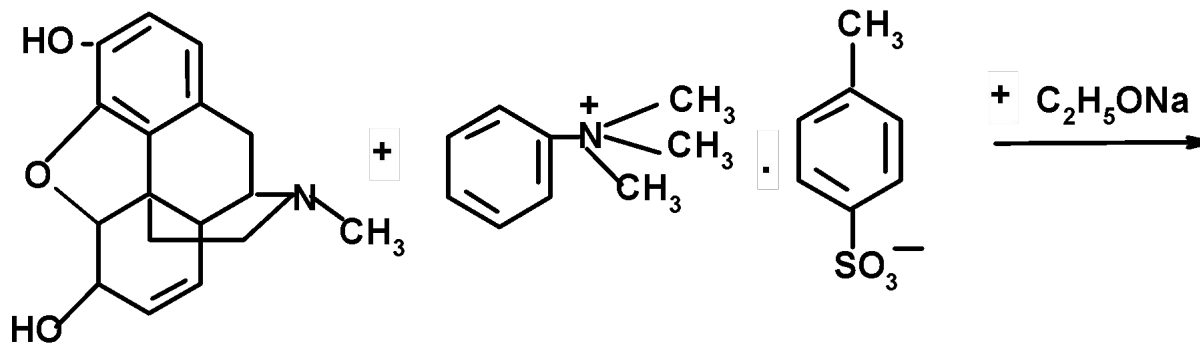
Синтез:



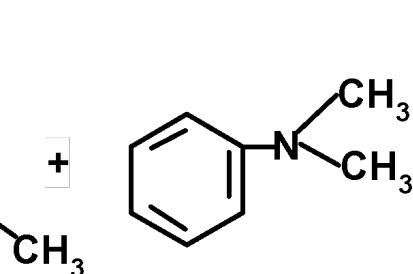
диметил анилин



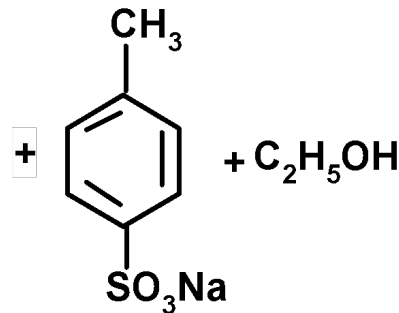
метилтолуол-сульфонат



кодеин



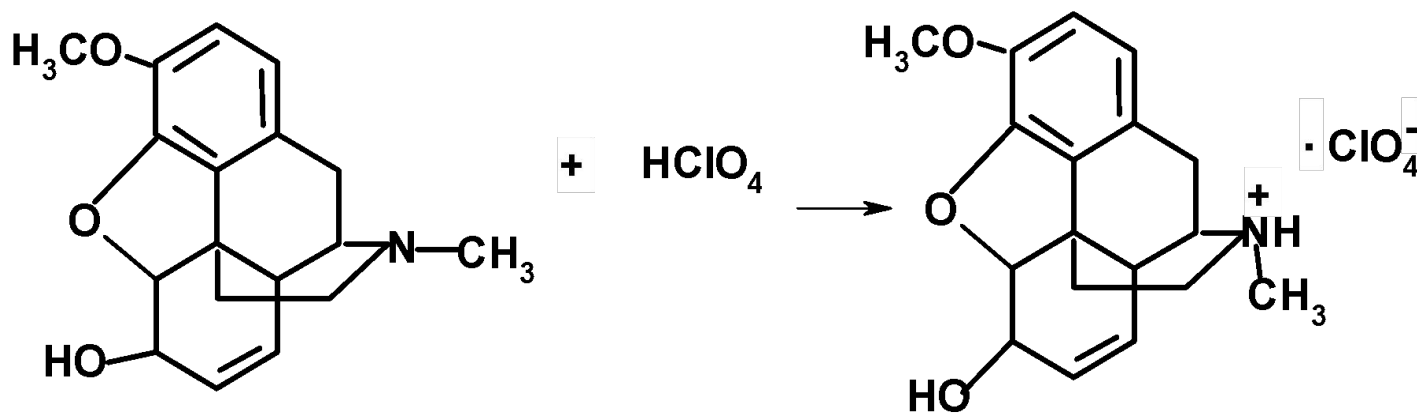
диметиланилин



натрия толуолсульфонат

- Кодеин представляет собой белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, мало растворим в воде (1:120), легко растворим в спирте (1:2), очень легко растворим в хлороформе.
- Для установления **подлинности** регистрируют ИК-спектр кодеина, который должен соответствовать ИК-спектру, прилагаемому к НД.
- УФ-спектр кодеина (0,01% раствор) должен иметь максимум при 284 ± 2 нм.
- По НД подлинность кодеина устанавливают с также помощью двух реакций. С **реактивом Драгендорфа** кодеин образует осадок. С раствором **железа(III) хлорида** в присутствии кислоты серной появляется синее окрашивание, переходящее в красное при добавлении кислоты азотной.
- Кроме того кодеин даёт реакцию с **реактивом Марки** (сине-фиолетовое окрашивание).
- Реакция Пеллагри протекает так же как с морфином.

- Количественное определение кодеина проводят путём титрования 0,1 М раствором кислоты хлорной в смеси кислоты уксусной безводной и диоксана (индикатор – кристаллический фиолетовый)

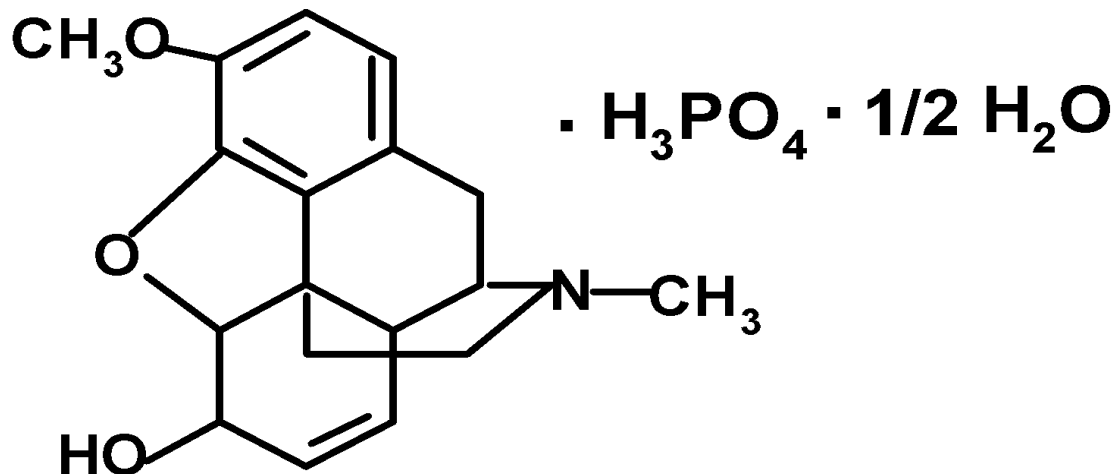


- Кодеин проявляет достаточно сильные основные свойства ($pK =$), поэтому его можно титровать 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной в спирто-водной среде в присутствии индикатора – метилового красного.

- Кодеин проявляет более слабое анальгетическое действие по сравнению с морфином, но более сильное противокашлевое и поэтому его в основном применяют как противокашлевое средство.
- Применяется кодеин внутрь по 0,01-0,02 г. Выпускается в таблетках по 0,015 г.
- Кодеин очень часто входит в состав сложных лекарственных средств вместе с метамизолом, кофеином, фенобарбиталом (пенталгин, седалгин и др.).

Кодеина фосфат

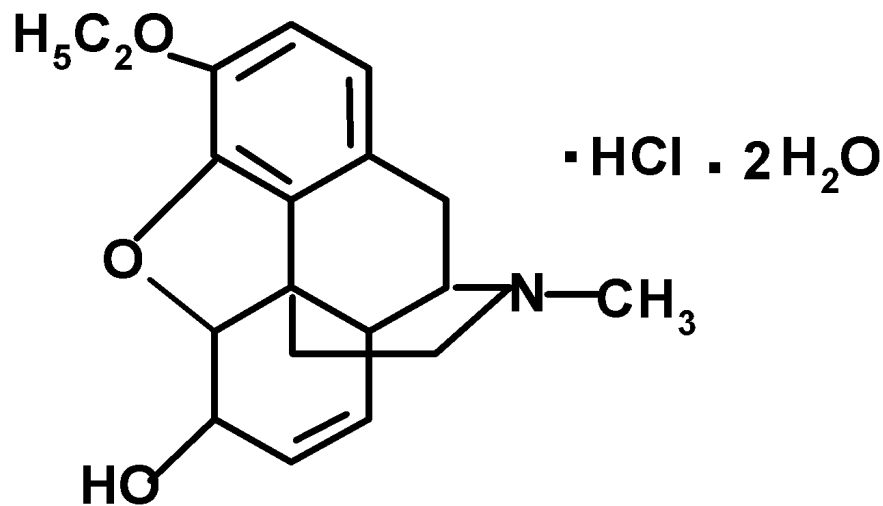
Codeini phosphas



- Кодеина фосфат - белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, легко растворим в воде, мало растворим в спирте.
- Испытания на подлинность кодеина фосфата проводят также как и кодеина основания.
- Кроме того проводят реакцию на фосфат-ионы с раствором серебра нитрата.
- Количественное определение кодеина фосфата проводят также как и кодеина основания.
- По фармакологическому действию кодеина фосфат аналогичен кодеину и применяется в тех же случаях.
- Выпускается кодеина фосфат в порошке.

Этилморфина гидрохлорид

Ethylmorphine Hydrochloride

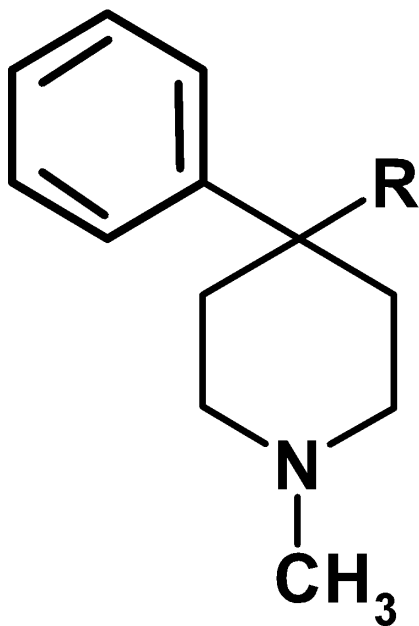


- Получают этилморфин путём этилирования морфина чаще всего с помощью диэтилового эфира *n*-толуолсульфоновой кислоты.
- Этилморфина гидрохлорид - белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, растворим в спирте, нерастворим в эфире и хлороформе.
- Этилморфин по химической структуре близок к кодеину. Поэтому он даёт те же реакции, что и кодеин. Отличается от кодеина по реакции на хлорид-ионы.
- **Количественное определение** этилморфина проводят путём титрования 0,1М раствором кислоты хлорной в среде безводной кислоты уксусной в присутствии ртути ацетата.
- Применяется этилморфина гидрохлорид при хронических бронхитах, туберкулёзе лёгких, как противокашлевое средство в дозах 0,01-0,03 г.
- Как анальгетическое средство иногда применяется в офтальмологии в виде капель или мази.
- Выпускается этилморфина гидрохлорид в порошке и таблетках по 0,010 и 0,015 г.



Синтетические аналоги морфина

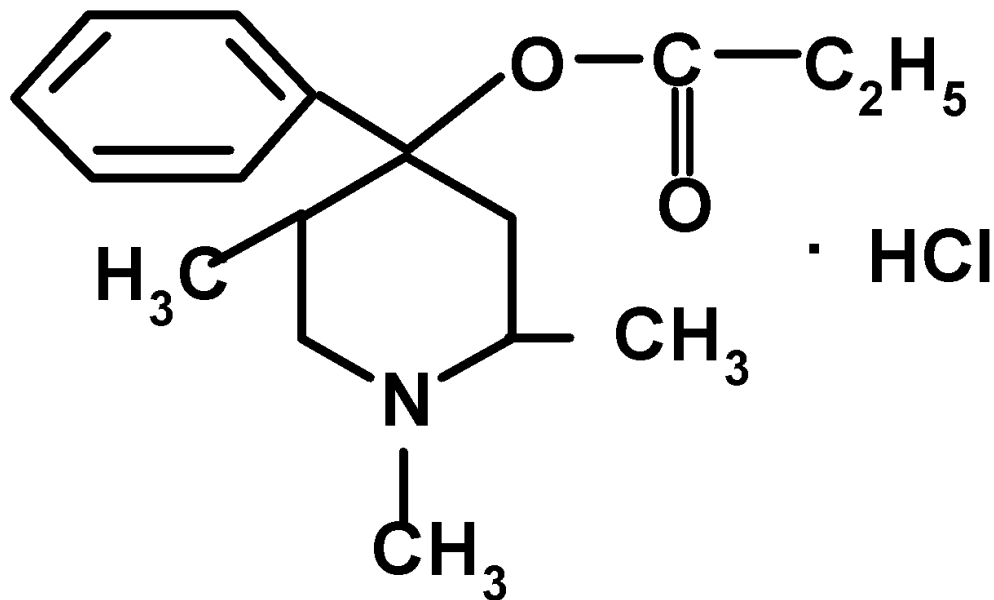
- Наибольший интерес представляет группа производных фенилпиперидина общей формулы



Тримеперидина гидрохлорид

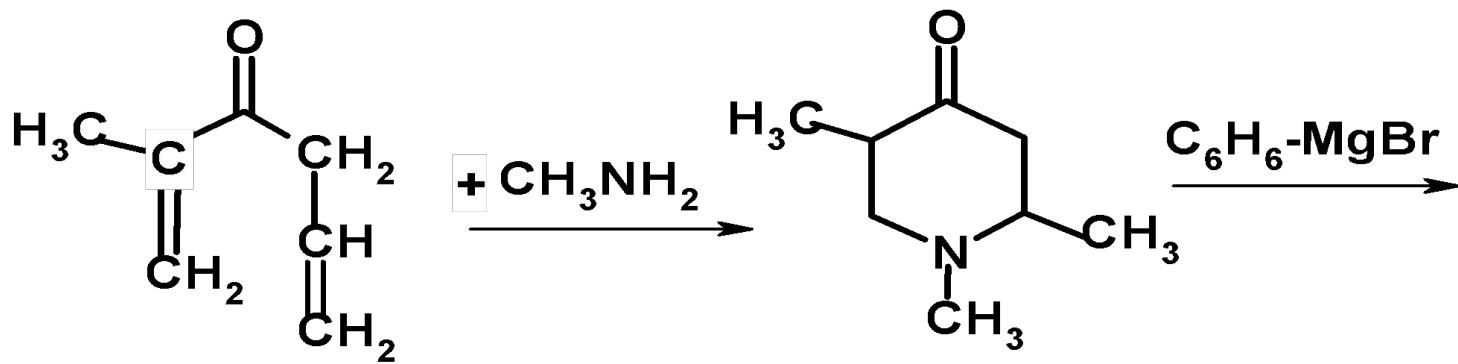
Trimepiridine hydrochloride

(Промедол)



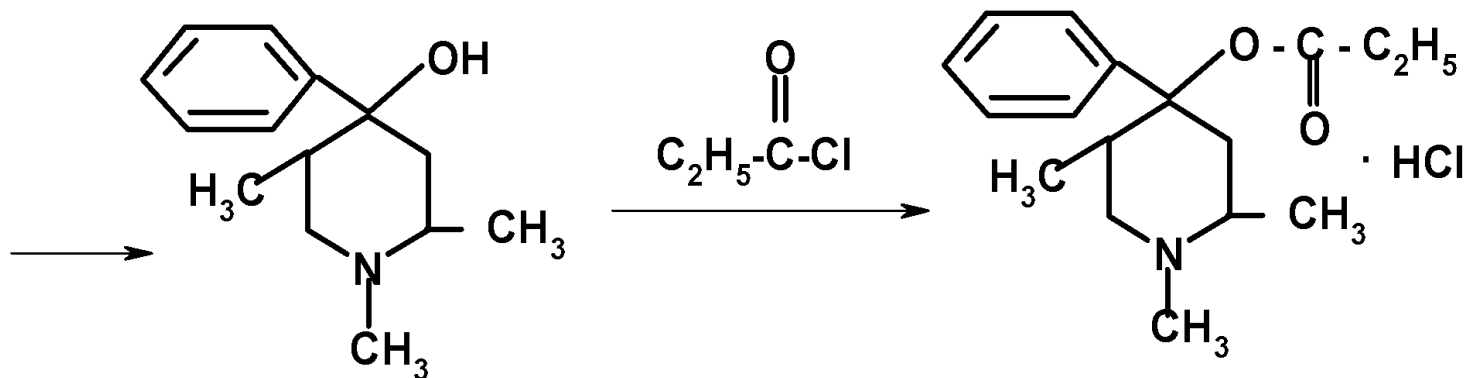
1,2,5-триметил-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина
гидрохлорид

Синтез:



метилвинилаллилкетон

1,2,5-триметилпиперидон-4

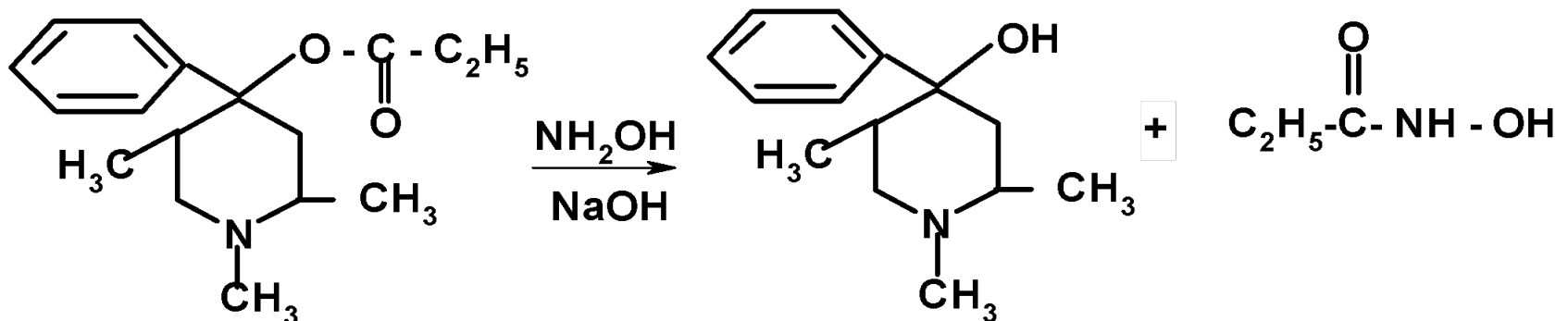


1,2,5-триметил-4-фенил-
- 4-гидроксипиперидин

тримеперидина
гидрохлорид

- Тримеперидина гидрохлорид — это белый кристаллический порошок, растворимый в воде, спирте и хлороформе, не растворимый в эфире.
- Подлинность тримеперидина гидрохлорида устанавливают по ИК- и УФ- спектрам и с помощью химических реакций.
- ИК-спектр тримеперидина гидрохлорида должен иметь совпадение полос поглощения с полосами спектра, прилагаемого к НД.
- УФ-спектр поглощения 0,1% раствора тримеперидина гидрохлорида в 0,1 М
- растворе кислоты хлористоводородной должен иметь максимумы поглощения при (251 ± 2) нм, (257 ± 2) нм и (262 ± 2) нм.
- При осторожном добавлении реактива Марки к раствору тримеперидина гидрохлорида на границе раздела образуется кольцо красного цвета.
- С кислотой пикриновой тримеперидин даёт осадок жёлтого цвета.
- С раствором серебра нитрата препарат даёт положительную реакцию на хлорид-ионы.

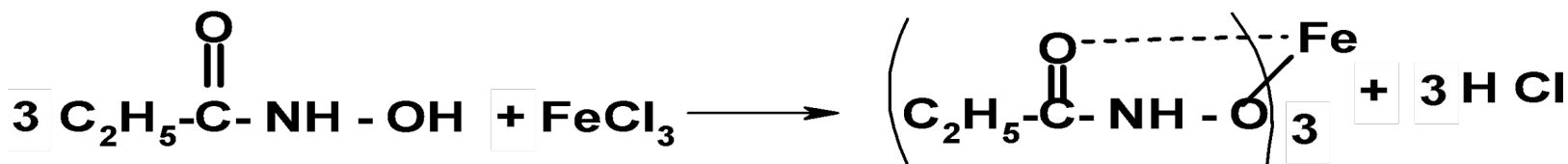
- Кроме того, тримеперидин даёт положительную гидроксамовую реакцию



тримеперидин

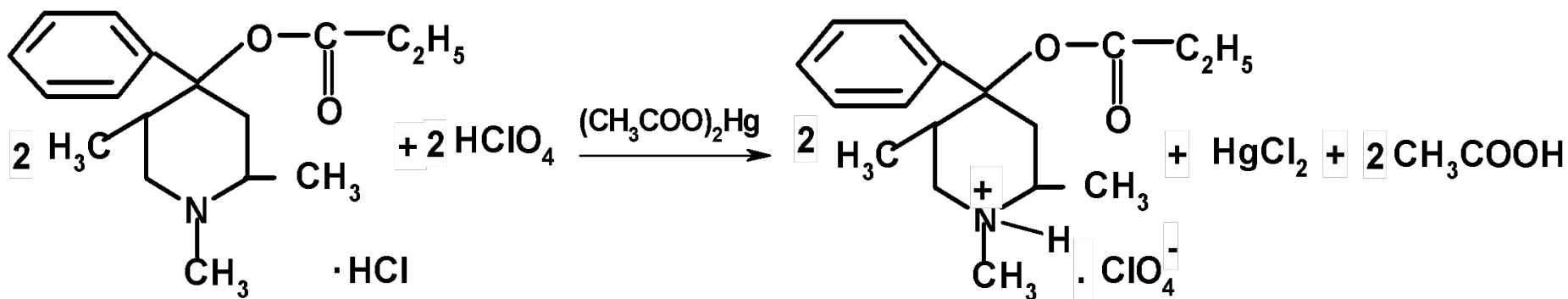
1,2,5-триметил-4-фенил-
-4-гидроксипиперидин

пропионилгид-
роксамовая
кислота



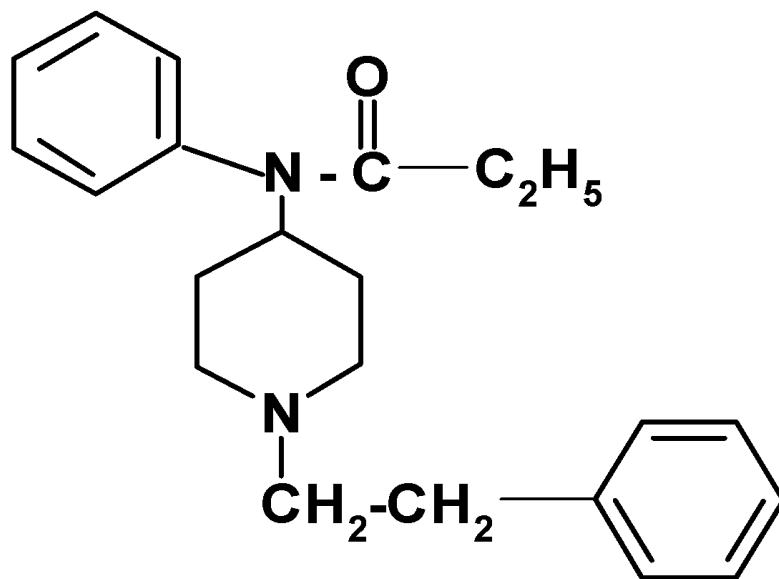
гидроксамат железа красного цвета

- **Количественное определение** тримеперидина гидрохлорида проводят методом титрования 0,1 М раствором кислоты хлорной в среде безводной кислоты уксусной в присутствии ртути ацетата (индикатор – кристаллический фиолетовый).



- Тримепиридин как и морфин стимулирует опиоидные рецепторы ЦНС и проявляет анальгезирующее действие хотя и менее сильное и менее продолжительное по сравнению с морфином. Он оказывает также спазмолитическое, противошоковое и снотворное действие, в меньшей степени влияет на дыхательный центр.
- Применяют тримеперидин при болевых синдромах, вызванных различными заболеваниями.
- Вводится тримеперидин внутрь по 0,025 г подкожно, внутривенно и внутримышечно по 0,02 г.
- Выпускают тримеперидин в таблетках по 0,025 г, в виде 1% и 2% раствора по 1 мл в ампулах и шприц-тюбиках.

Фентанил Phentanyl



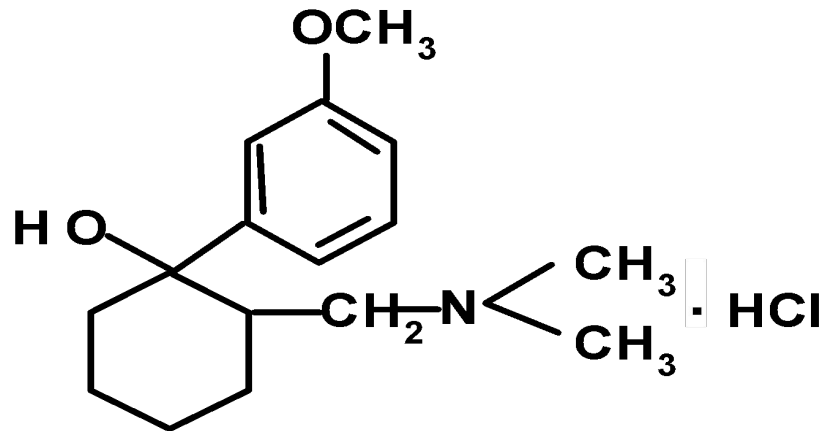
- 1-фенилэтил-4-[(N-пропионил)-фениламино] пиперидин

- Фентанил – это белый порошок, практически нерастворимый в воде, легко растворим в спирте.
- **Подлинность** фентанила устанавливают по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру, прилагаемого к НД.
- УФ-спектр фентанила должен иметь максимумы поглощения при (251 ± 2) нм, (257 ± 2) нм и плечо в области 260-264 нм.
- При нагревании фентанила с уксусным ангидридом и кислотой лимонной появляется красно-фиолетовое окрашивание.
- **Количественное определение** фентанила проводят путём титрования 0,1 М раствором кислоты хлорной в среде уксусного ангидрида с индикатором – кристаллическим фиолетовым или потенциометрическим методом.

- Фентанил является наркотическим анальгетиком.
- Применяется он перед хирургическими операциями, для снятия болей после операций, при хронических болях у онкологических больных.
- Вводят фентанил внутривенно и внутримышечно по 0,05-0,1 мг/кг

Трамадола гидрохлорид

Tramadol hydrochloride

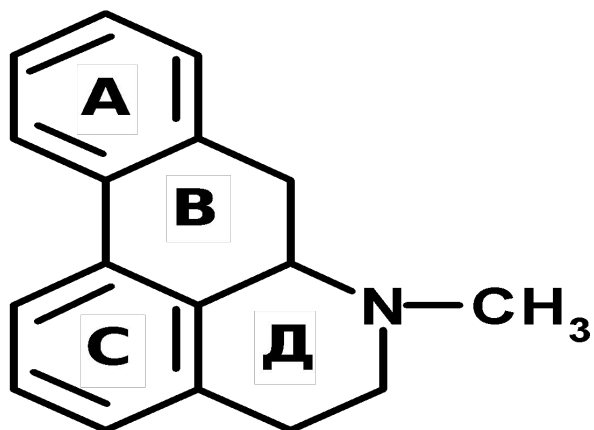


- 2-диметиламиноэтил-1-(3`-метоксифенил) циклогексанол-1 гидрохлорид

- Трамадола гидрохлорид – это белый или почти белый кристаллический порошок, легко растворим в воде и спирте.
- ИК-спектр трамадола гидрохлорида должен иметь совпадение полос с полосами поглощения ИК- спектра стандартного образца трамадола гидрохлорида.
- УФ-спектр трамадола (водный раствор) должен иметь максимум поглощения при 272-276 нм.
- На ТСХ пятно трамадола должно иметь значение R_f такое же как и пятно стандартного образца.
- Трамадола гидрохлорид даёт положительную реакцию на хлорид-ионы.
- **Количественное определение** трамадола гидрохлорида проводят путём титрования 0,1 М раствором кислоты хлорной в смеси уксусного ангидрида и кислоты уксусной безводной в присутствии ртути ацетата. Конечную точку титрования определяют потенциометрическим методом.

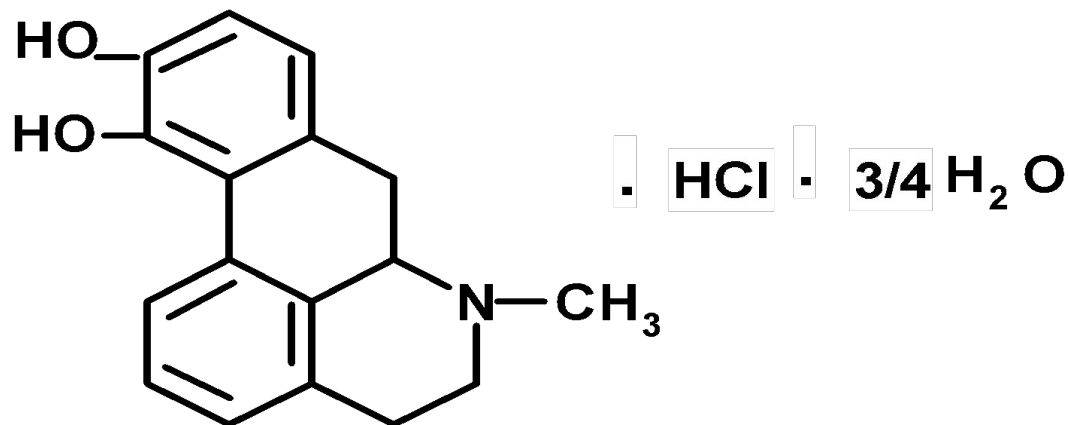
- Трамадол применяется как анальгетическое средство, он оказывает противокашлевое и седативное действие.
- Применяемые дозы – 0,05-0,1 г.
- Выпускается трамадола гидрохлорид в таблетках, в капсулах по 0,05г, в растворах для приёма внутрь 10% и в растворе для инъекций 5% в ампулах по 1 мл.

Производные апорфина



Апоморфина гидрохлорид

Apomorphini hydrochloridum

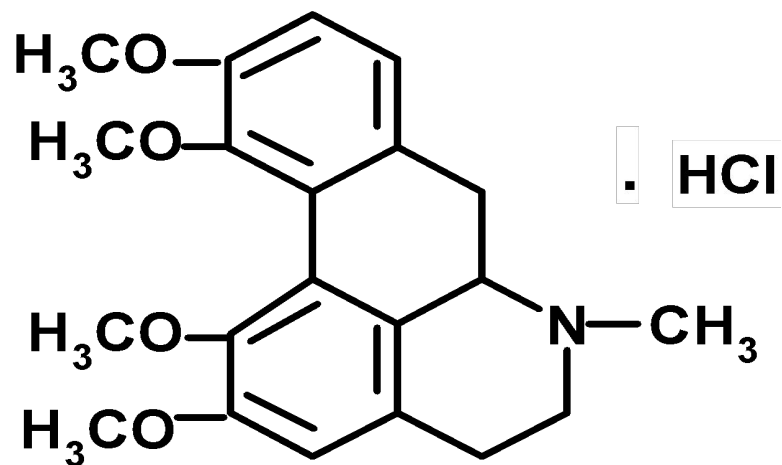


3,4-диоксиапорфин

- Апоморфин применяется как отхаркивающее и рвотное средство в виде 1% раствора по 0,2-0,5 мл подкожно.

Глауцина гидрохлорид

Glaucine hydrochloride



1,2,9,10-тетраметокси-6а-апорфина гидрохлорид или
(S)-5,6,6а,7-тетрагидро-1,2,9,10-тетраметокси-6метил-4Н-
дibenзо[d,e,g]хинолина гидрохлорид

- Глауцин получают из мачка жёлтого. Это белый или с кремоватым оттенком порошок, который желтеет на свету, растворим в воде, трудно растворим в спирте.
- **Подлинность** глауцина гидрохлорида устанавливают по реакции с реактивом Марки. На часовом стекле к нескольким кристалликам препарата (~ 0,01 г) прибавляют 3 капли реактива Марки - появляется зелёное окрашивание постепенно переходящее в сине-зелёное, сиреневое и стойкое вишнёвое.
- Препарат даёт положительную реакцию на хлорид-ионы.
- **Количественное определение** глауцина гидрохлорида проводят методом неводного титрования 0,1 М раствором кислоты хлорной в безводной кислоте уксусной в присутствии ацетата ртути. (индикатор- кристаллический фиолетовый).

- Глауцин избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга. В отличие от наркотических анальгетиков не вызывает лекарственной зависимости, не угнетает дыхания.
- Применяется глауцина гидрохлорид при кашле, при бронхитах, трахеитах в дозах 0,05 г 2-3 раза в сутки.
- Выпускают глауцина гидрохлорид в таблетках по 0,05 г.