

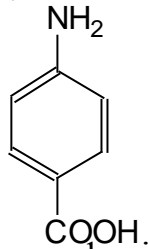
Лікарські речовини – похідні ароматичних амінокислот.

План

- 1. Загальна характеристика похідних *n*-амінобензойної кислоти.**
- 2. Лікарські речовини – похідні *n*-амінобензойної кислоти: анестезин, прокаїну гідрохлорид, прокаїнамід, гідрохлорид, дикаїн.**
- 3. Лікарські речовини - похідні *n*-аміносалицилової кислоти: натрію *n*-аміносаліцилат, бепаск.**
- 4. Лікарські речовини – похідні *o*-амінобензойної (антранілової) кислоти: кислота мефенамінова , мефенаміну натрієва сіль .**
- 5. Похідні фенілоцтової кислоти: натрію диклофенак.**

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ *n*-АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

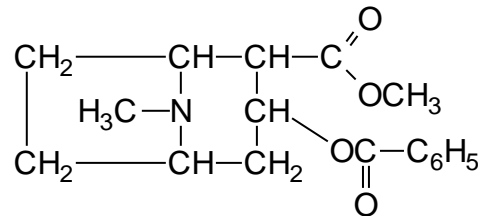
Подібно до жирних амінокислот ароматичні амінокислоти мають амфотерний характер, кислі властивості переважають. *n*-Амінобензойна кислота (вітамін Н₁) проявляє високу біологічну активність:



Вона є структурним фрагментом фолієвої кислоти, входить до складу ферментативного комплексу, необхідного для життєдіяльності організмів, зокрема, є фактором росту бактерій.

Ефіри *n*-амінобензойної кислоти мають анестезуючу дію і є синтетичними замінниками кокаїну, який був першим анестетиком.

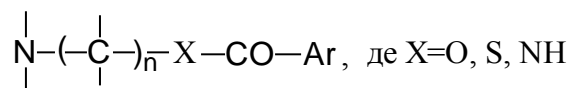
Кокаїн – це метиловий ефір бензоїлекгоніну:



Але кокаїн токсичний і викликає ряд небажаних побічних явищ, зокрема пристрасть - кокаїнізм. Тому виникла необхідність його заміни синтетичними засобами.

Вивчення структури і фізіологічної дії кокаїну і продуктів його розпаду виявило, що анестезуюча дія зумовлена наявністю в складі молекул залишку бензойної кислоти, пов'язаної ефірним зв'язком з нітрогеновмісною основною групою.

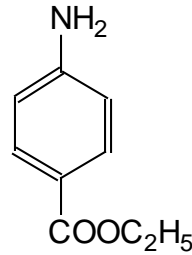
У загальному вигляді угруповання, що визначає анестезуючі властивості (або так зване анестезіоформне угруповання), можна записати так:



Це угруповання є в структурі кокаїну, воно міститься і в синтетичних замінниках кокаїну (прокаїну гідрохлорид, дикаїн та ін.).

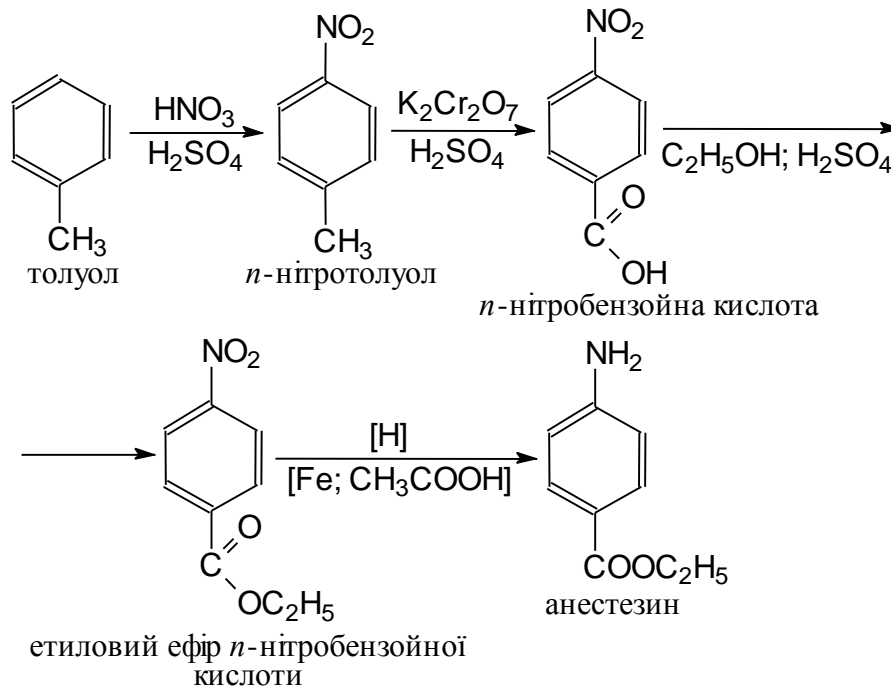
Анестезин (Anaesthesinum)

Benzocaine*



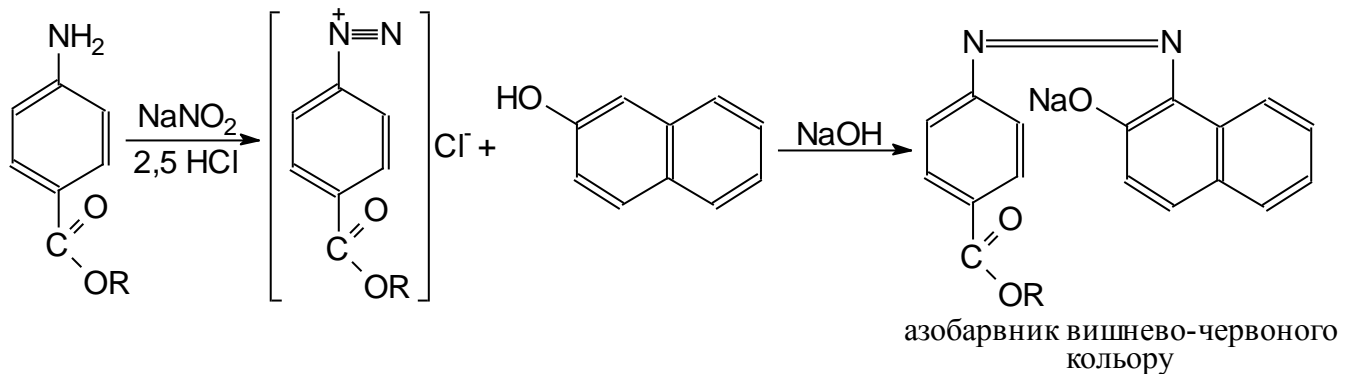
Етиловий ефір *p*-амінобензойної кислоти

Здобування. Вихідною речовиною є толуол:

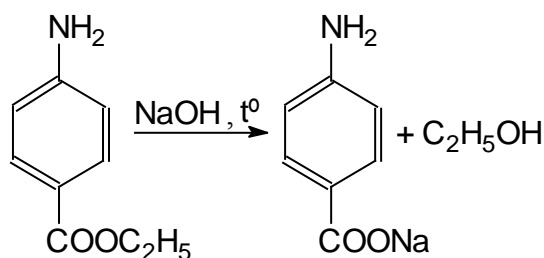


Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак. Викликає на язичі почуття заніміння. Дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у спирті, ефірі, хлороформі, важко розчинний у жирних оліях і кислоті хлористоводневій розведених.

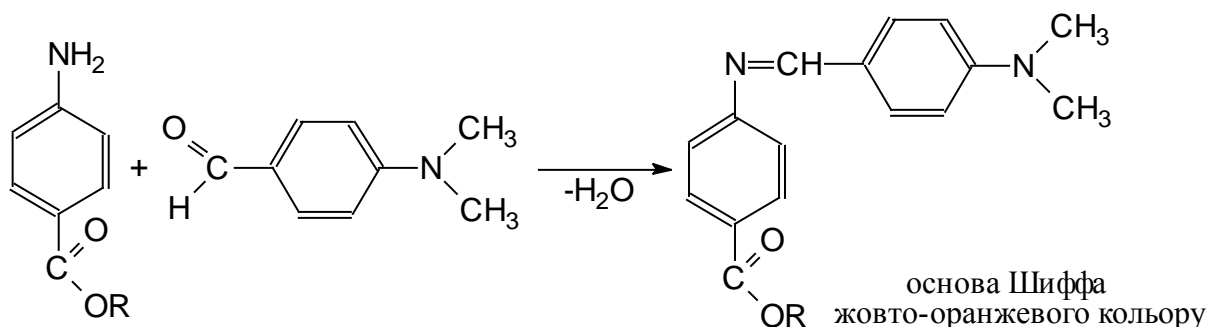
Ідентифікація. 1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:



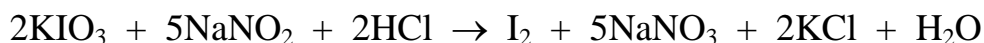
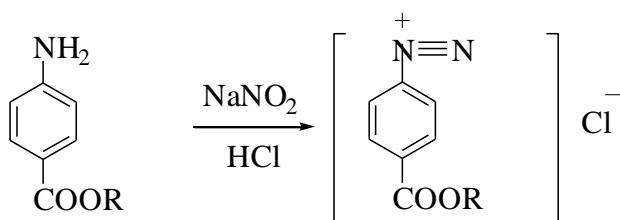
2. У результаті лужного гідролізу утворюється етанол, який можна виявити за йодоформною пробою:



1. При окисненні лікарської речовини розчином хлораміну в присутності кислоти хлористоводневої та ефіру – ефірний шар забарвлюється в оранжевий колір.
2. Реакція з ароматичними альдегідами:



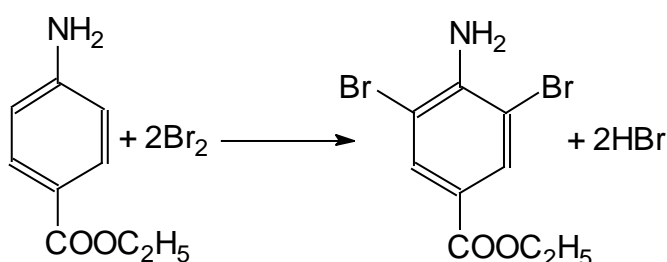
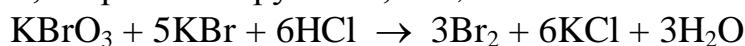
Кількісне визначення. 1. Нітритометрія, індикатор – йодкрохмальний папір, $s=1$:

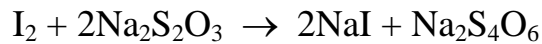
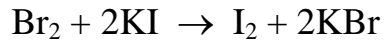


Паралельно проводять контрольний досвід.

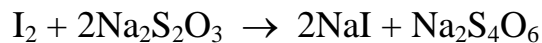
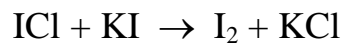
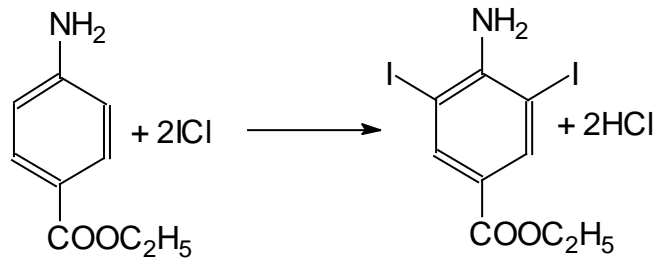
У разі застосування внутрішніх індикаторів використовують нейтральний червоний або тропеолін-00 у суміші з метиленовим синім.

2. Броматометрія, зворотне титрування, $s=1,5$:





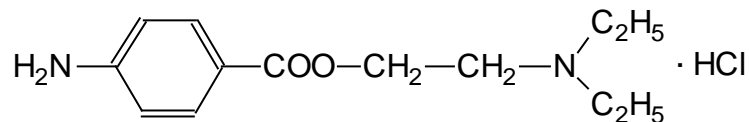
3. Йодхлорметрія, зворотне титрування, $s=1/2$:



Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Використовується у вигляді 5-10% мазі або присипки при кропивниці або захворюваннях шкіри, які супроводжуються сверблячкою, а також для знеболювання поранених і виразкових поверхонь. При захворюваннях прямої кишки застосовують свічки. Для анестезії слизових оболонок застосовують 5-20%-ві олійні розчини. Перорально призначають у порошках, таблетках для знеболювання слизових оболонок при спазмах і болях у шлунку, підвищеній чутливості стравоходу та ін.

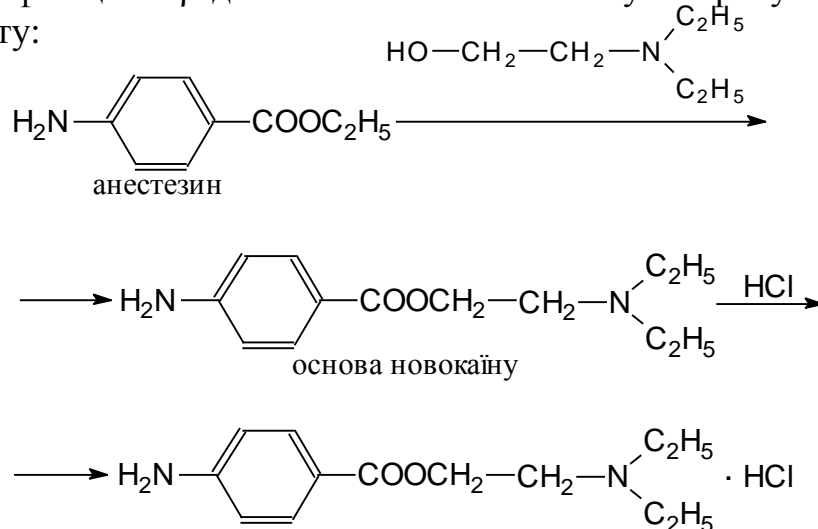
Прокаїну гідрохлорид (Procaini hydrochloridum) (ДФУ) Новокаїн (Novocainum)



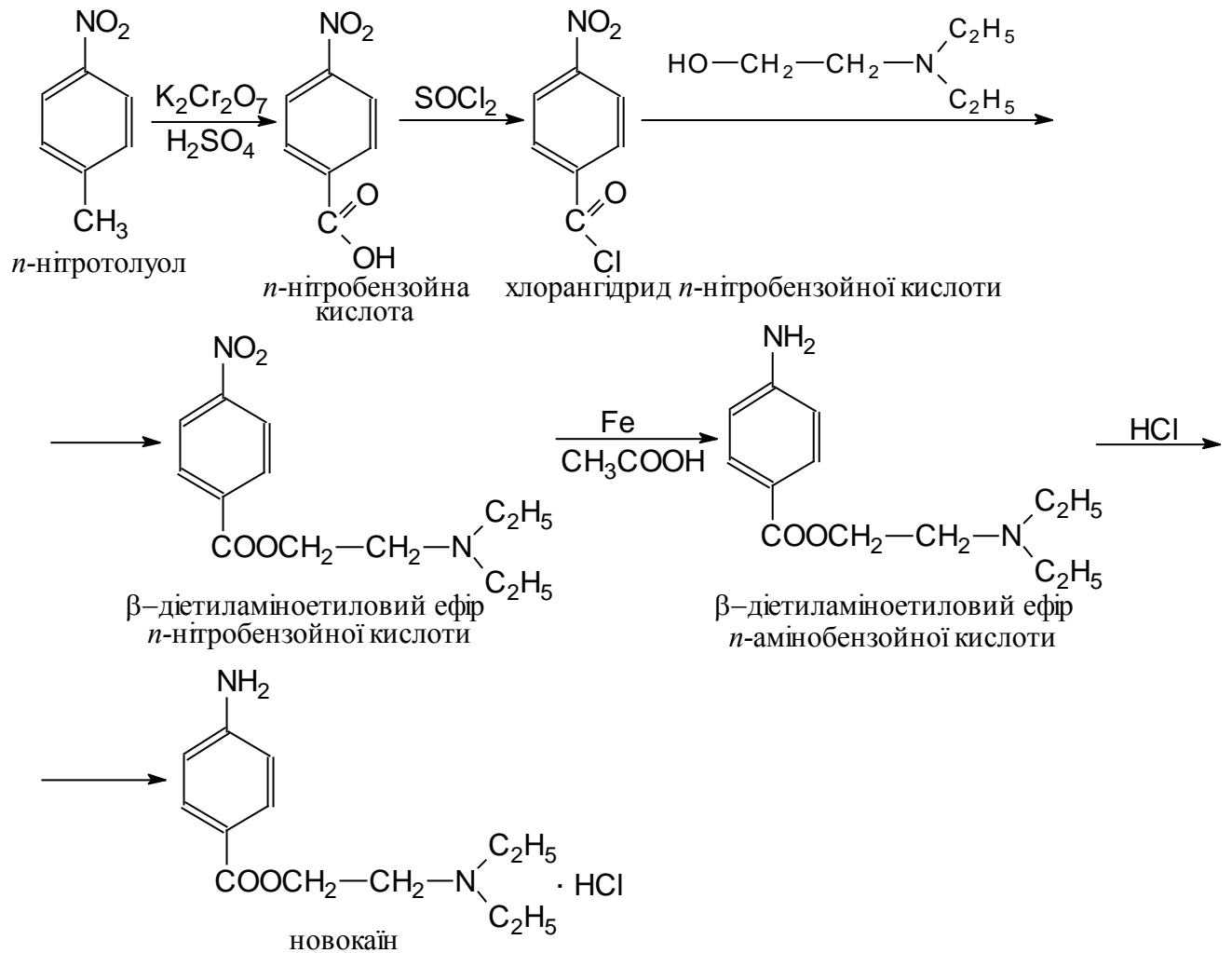
2-Діетиламіноетил-4-амінобензоату гідрохлорид

Здобування.

1. Синтезують прокаїну гідрохлорид з анестезину реакцією переетерифікації β-діетил-аміноетанолом у присутності натрію алкоголяту:



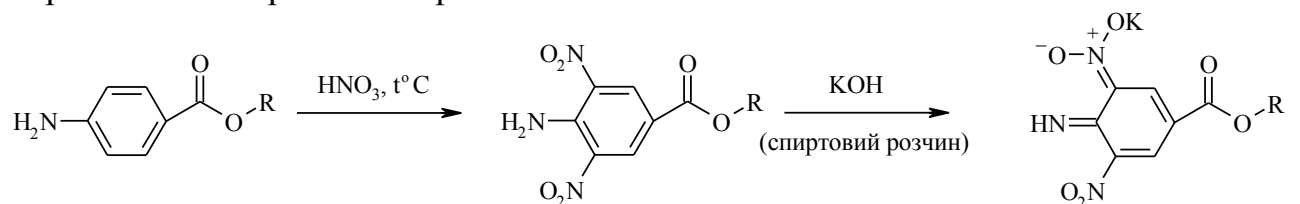
2. Прокаїну гідрохлорид можна синтезувати іншим шляхом, виходячи з *n*-нітротолуолу:



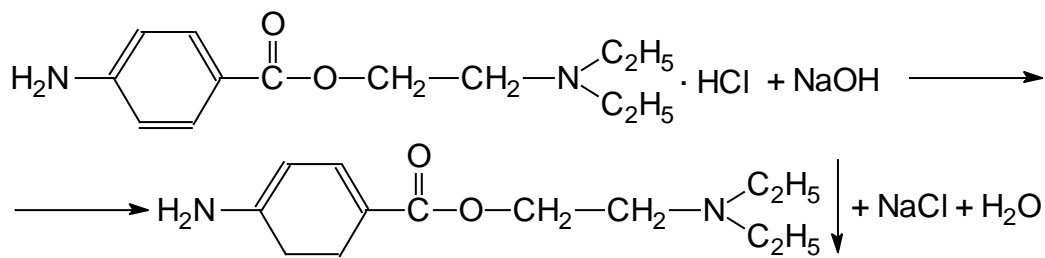
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. На язичі викликає почуття заніміння. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

2. До субстанції додають кислоту нітратну димлячу і упарюють насухо на водяній бані, охолоджують і залишок розчиняють в ацетоні. До одержаного розчину додають розчин калію гідроксиду спиртового; з'являється тільки коричнювато-червоне забарвлення:



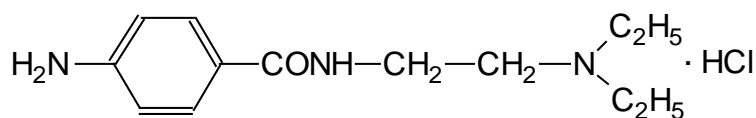
3. Реакція з калію перманганатом. Розчин прокаїну гідрохлориду, підкислений кислотою сульфатною розведеною, швидко знебарвлює 0,1 М розчин калію перманганату (відмінність від інших анестетиків).
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни.
6. Нефармакопейні реакції: а) реакція з пергідролем. До розчину новокаїну додають пергідроль і кислоту сульфатну концентровану – поступово з'являється бузкове забарвлення.
- б) При додаванні розчину натрію гідроксиду утворюється основа новокаїну - масляниста рідина:



- Кількісне визначення.** 1. Нітритометрія (див. анестезин), $s=1$.
 2. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою. Титрування ведуть у присутності хлороформу, який екстрагує основу, що виділяється, індикатор – фенолфталеїн, $s=1$.
 3. Аргентометрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою, $s=1$.
Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.
Застосування. Місцевоанестезуючий засіб. При всмоктуванні і при безпосередньому введенні в кров впливає на весь організм у цілому. Зменшує утворення ацетилхоліну і знижує збудливість периферичних холінореактивних систем. Блокує вегетативні ганглії. Зменшує спазми гладкої мускулатури, знижує збудливість м'яза серця.

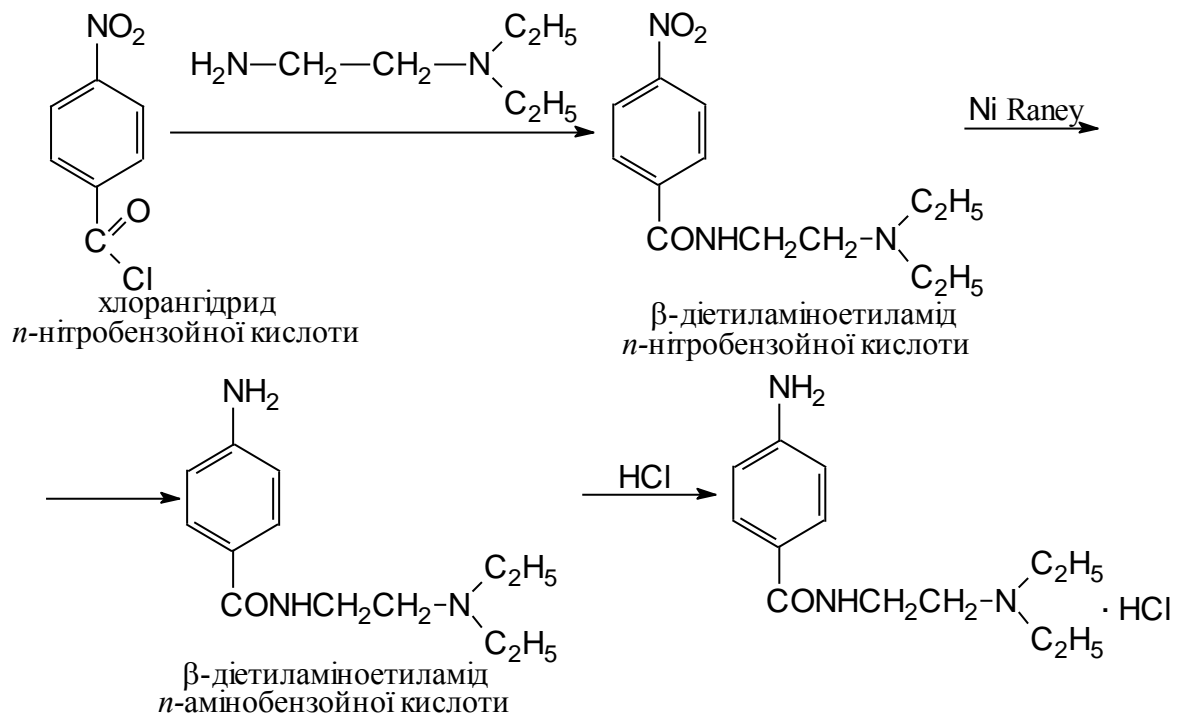
В організмі новокаїн відносно швидко гідролізується, утворюючи *n*-амінобензойну кислоту і діетиламіноетанол. Сульфаніламід за хімічною будовою схожі з *n*-амінобензойною кислотою (ПАБК), яка, вступаючи з ними в конкурентні відносини, послаблює їх антибактеріальну дію. Новокаїн як похідний ПАБК також має антисульфаніламідну дію. Діетиламіноетанол виявляє помірні судинорозширюючі властивості. Новокаїн застосовують для блокад, анестезії.

Прокаїнамід гідрохлорид (Procainamidi hydrochloridum) (ДФУ) Новокаїнамід (Novocainamidum)



4-Аміно-N-[2-(діетиламіно)етил]бензаміду гідрохлорид

Здобування. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтавим відтінком кольором, гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, мало розчинний в ацетоні, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.

2. Субстанція дає реакції на хлориди.

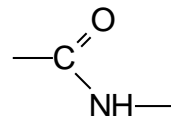
3. Субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни.

4. Нефармакопейна реакція з амонію ванадатом. До розчину лікарського засобу додають амонію ванадат NH_4VO_3 , кислоту сульфатну концентровану і нагрівають – з'являється вишнево-червоне забарвлення (відміна від прокаїну гідрохлориду).

Кількісне визначення. Аналогічно прокаїну гідрохлориду.

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

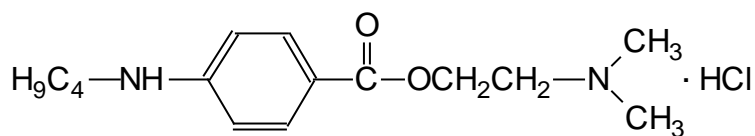
Застосування. Антиаритмічний засіб. За хімічною будовою близький до прокаїну гідрохлориду; замість ефірної групи $-\text{COO}-$ прокаїнамідну гідрохлорид містить амідну групу:



Тому новокаїнамід більш стійкий, ніж новокаїн, повільніше розкладається ферментами і менш токсичний. Виявляє незначну місцевоанестезуючу дію, однак найбільш важливою фармакологічною особливістю є його здатність знижувати збудливість і провідність серцевого м'яза при розладах серцевого ритму.

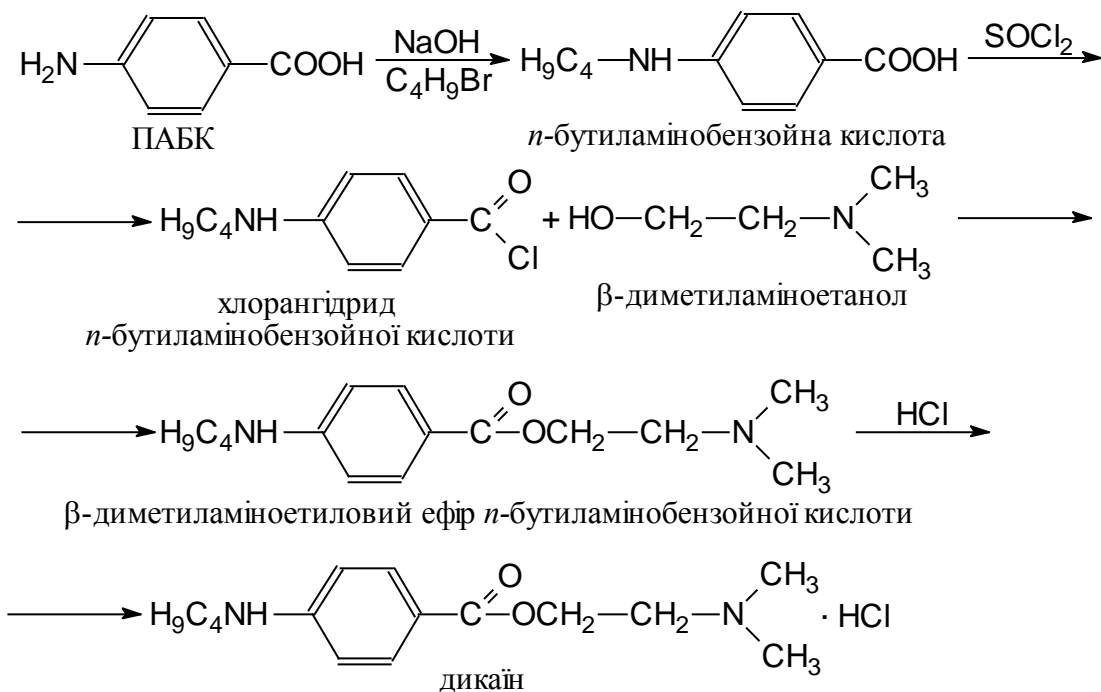
Дикаїн (Dicainum)

Tetracaini hydrochloridum*



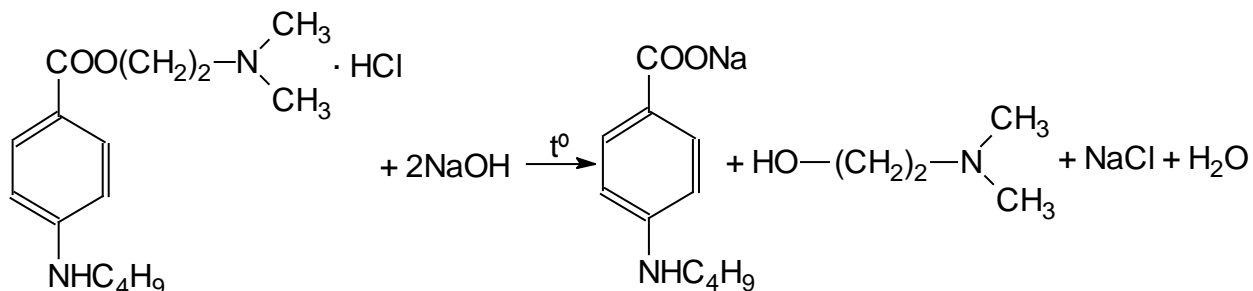
β-Диметиламіноетилового ефіру
n-бутиламінобензойної кислоти гідрохлорид

Здобування. Здійснюють за такою схемою:

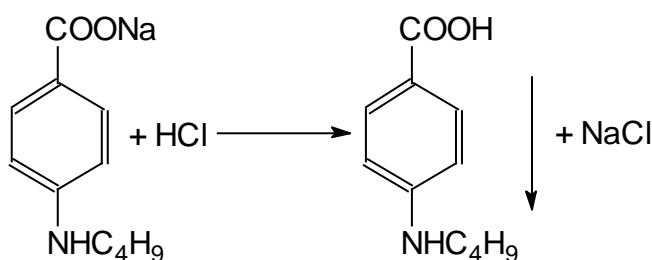


Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді та спирті, важко розчинний у хлороформі, практично не розчинний в ефірі.

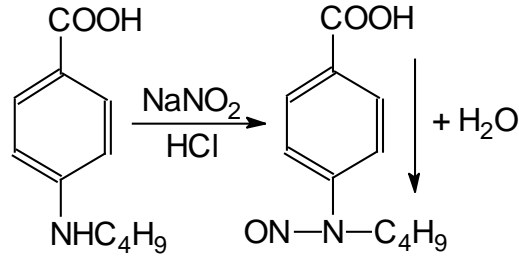
Ідентифікація. 1. Реакція на вторинну аміногрупу після лужного гідролізу:



При підкисленні випадає білий осад *n*-бутиламінобензойної кислоти, який розчиняється в надлишку кислоти хлористоводневої:

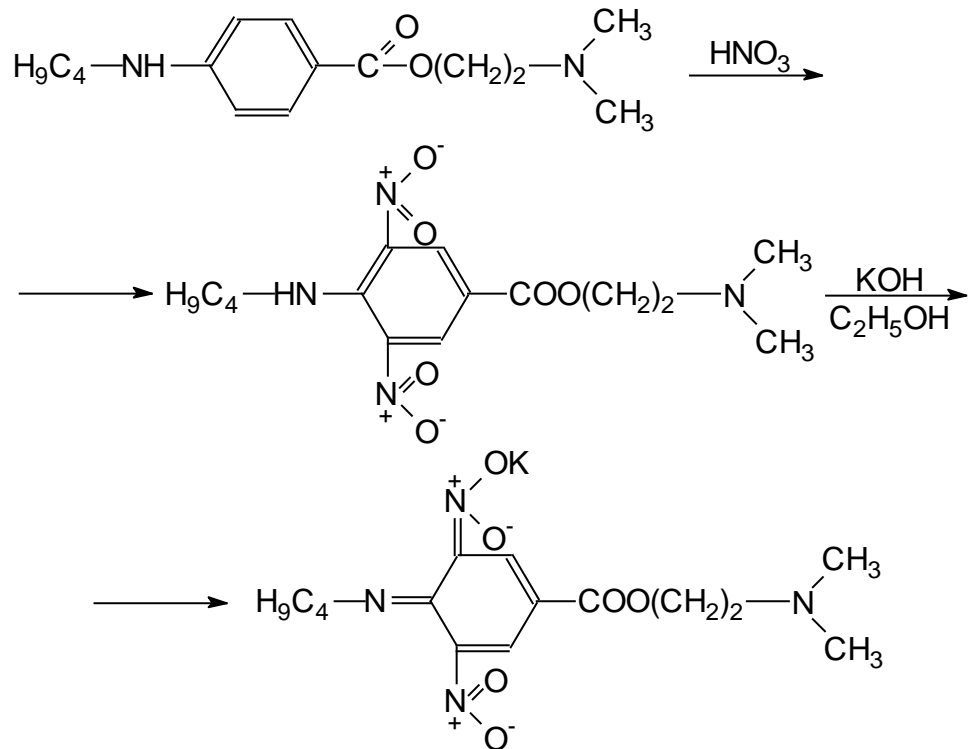


Під дією натрію нітриту випадає осад N-нітрозосполуки цієї кислоти:

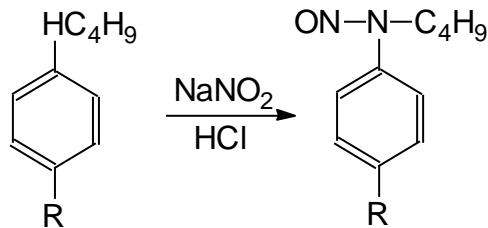


2. Субстанція дає реакції на хлориди.

3. Нітрування дикаїну з подальшим утворенням калієвої солі *аци*-нітроформи *орто*-хіноїдної будови криваво-червоного кольору:



Кількісне визначення. 1. Нітриметрія із зовнішнім або внутрішнім індикатором, $s = 1$:



2. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою. Титрування ведуть у присутності хлороформу, який екстрагує основу, що виділяється, індикатор – фенолфталеїн, $s=1$.

3. Аргентометрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою, $s=1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

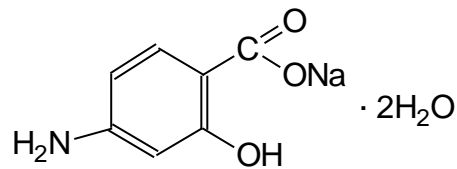
Застосування. Місцевоанестезуючий засіб. Дикаїн за силою дії перевершує новокаїн, але більш токсичний за кокаїн у 2 рази і за новокаїн – у 10 разів.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ - ПОХІДНІ *n*-АМІНОСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Солі *n*-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) належать до протитуберкульозних лікарських засобів.

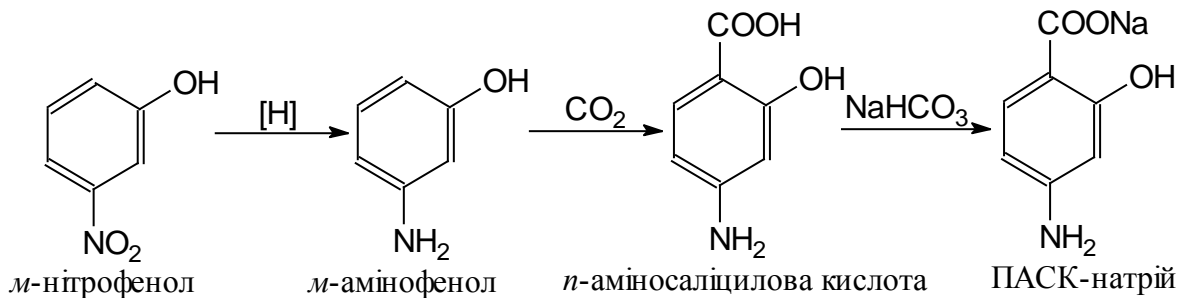
У 1946 році лікар Леман виявив здатність ПАСК затримувати ріст мікобактерій. Виявилось, що ПАСК є антиметаболітом ПАБК, необхідної для нормального клітинного обміну мікоорганізмів. Ізомерні аміносаліцилові кислоти не мають бактеріостатичної дії. Якщо замінити водень в аміно- або гідроксильній групі на метильну групу, то утворюються сполуки з більш низькою активністю, ніж ПАСК. При заміщенні –ОН-групи на аміногрупу або на хлор активність зберігається. Активність повністю зникає при заміні карбоксильної групи на сульфогрупу. Етиловий ефір ПАСК у дослідях на тваринах показав більш високу активність, ніж кислота. Кальцієва сіль *N*-бензоїльного похідного ПАСК (бепаск) – краще переноситься хворими, ніж ПАСК.

Натрію *n*-аміносаліцилат (Natrii para-aminosalicylas)



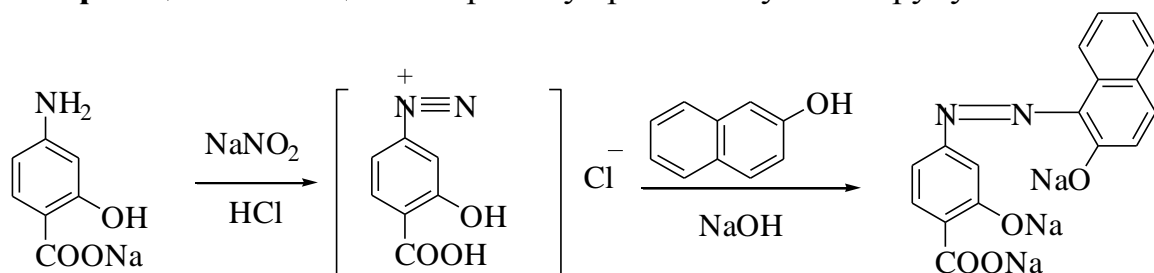
Натрієва сіль *n*-аміносаліцилової кислоти

Здобування. *m*-Нітрофенол відновлюють, карбоксилують за методом Кольбе, а потім нейтралізують отриману *n*-аміносаліцилову кислоту:



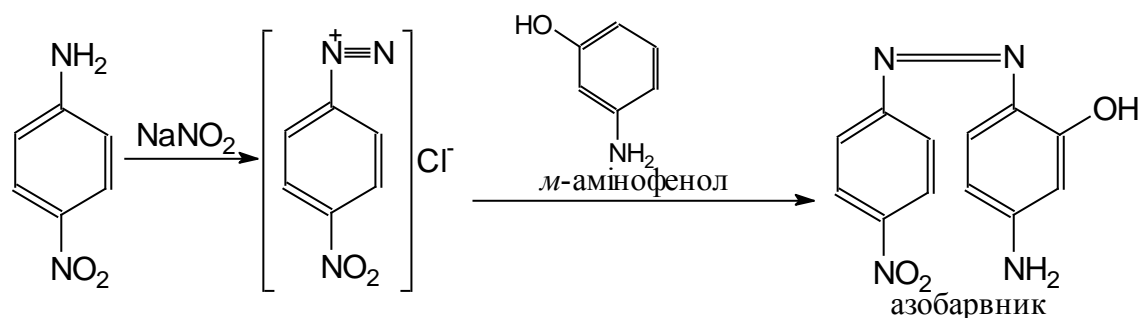
Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим або рожевим відтінком дрібнокристалічний порошок. Водні розчини при стоянні темніють. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті. Na-ПАСК розкладається при температурі 80°C, тому розчин не можна стерилізувати методом нагрівання.

Ідентифікація. 1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:



2. З розчином феруму (III) хлориду – фіолетово-червоне забарвлення.
3. Субстанція дає реакції на натрій.
4. УФ-спектрофотометрія; встановлюють відношення оптичних густин при певних довжинах хвиль.

Випробування на чистоту. Як домішка в лікарському засобі може бути *m*-амінофенол (проміжний продукт синтезу), який екстрагують діетиловим ефіром і проводять реакцію утворення азобарвника з діазотованим *p*-нітроаніліном. Інтенсивність забарвлення не повинна перевищувати еталон:



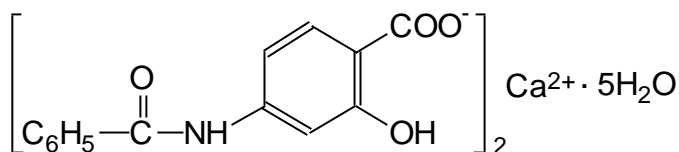
- Кількісне визначення.**
1. Нітриметрія із зовнішнім індикатором (йодкрохмальний папір), $s = 1$.
 2. Ацидиметрія, пряме титрування, $s = 1$.
 3. Броматометрія (див. анестезин), $s = 1,5$.
 4. Йодхлорометрія, $s = 1/2$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Протитуберкульозний засіб. Має антитиреоїдну дію: при тривалому застосуванні може спостерігатися побічний ефект.

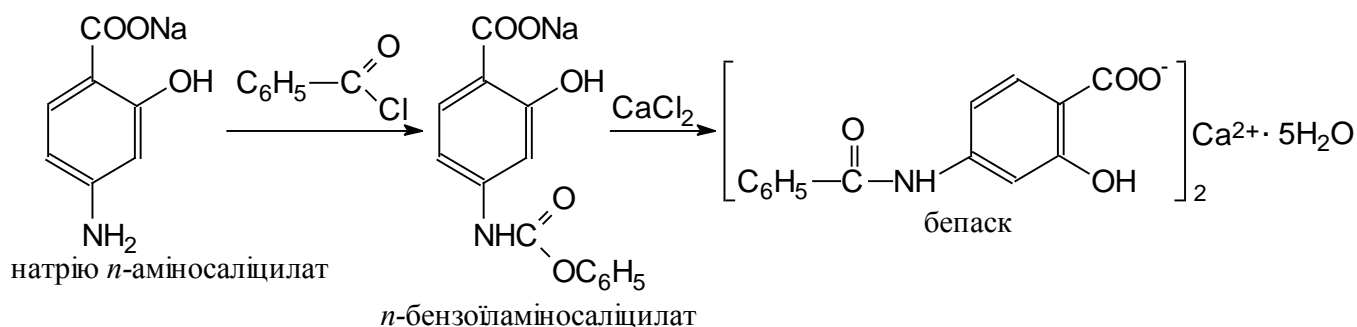
Бепаск (Bepascum)

Calcii Benzamidosalicylas*



Кальцію *p*-бензоїламіносаліцилат

Здобування. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично не розчинний у воді, важко і повільно розчинний в 95%-вому етиловому спирті, розчинний в метиловому спирті з утворенням ледь каламутних розчинів.

Ідентифікація. 1. Реакція на іони кальцію після попереднього нагрівання лікарської речовини з кислотою хлористоводневою розведеною.

2. Реакція на фенольний гідроксил з розчином феруму (III) хлориду у середовищі метанолу – з'являється фіолетове забарвлення.

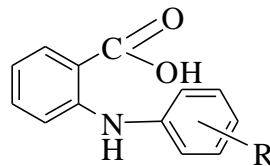
Кількісне визначення. Комплексонометрія. Субстанцію попередньо спалюють і прожарюють в муфелі, залишок розчиняють у кислоті хлористоводневій і титрують розчином натрію едетату. У кінці титрування додають розчин натрію гідроксиду і індикатор – мурексид, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

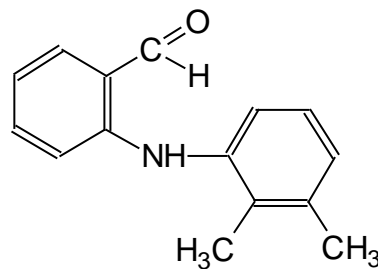
ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ *o*-АМІНОБЕНЗОЙНОЇ (АНТРАНІЛОВОЇ) КИСЛОТИ

У медичній практиці знаходять застосування заміщені похідні *N*-фенілантранілової кислоти:



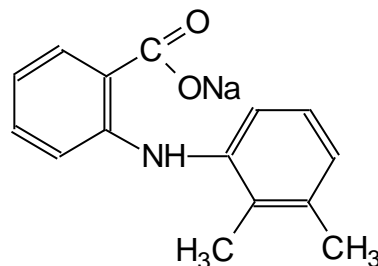
До їх числа належать кислота мефенамінова та її натрієва сіль.

Кислота мефенамінова (*Acidum mefenaminicum*)



N-(2,3-Диметилфеніл)-антранілова кислота

Мефенаміну натрієва сіль (*Mefenaminum natrium*)



N-(2,3-Диметилфеніл)-антранілат натрію

Властивості. Мефенамінова (мефенамова) кислота – кристалічний порошок сірувато-білого кольору без запаху, гіркий на смак. Практично не розчинний у воді, мало розчинний у спирті.

Мефенаміну натрієва сіль – дрібнокристалічний порошок сірувато-білого кольору без запаху. Легко розчинний у воді, розчинний в етанолі.

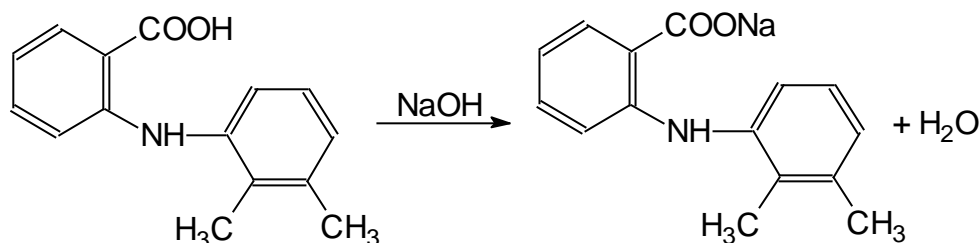
Ідентифікація. 1. Підтверджують за характером УФ-спектрів у суміші метанолу та 1 М розчину кислоти хлористоводневої.

2. Наявність дифеніламіну в молекулах цих лікарських речовин підтверджують реакцією з нітрит-іонами.

3. Розчин кислоти мефенамінової в хлороформі утворює в УФ-світлі має блідо-голубу флуоресценцію.

4. Розчин кислоти мефенамінової в кислоті сірчаній концентрованої після нагрівання набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі. Розчинник – диметилформамід, титрант – розчин натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу, індикатор – тимоловий синій, $s = 1$:



Натрієву сіль кислоти мефенамінової кількісно визначають гравіметричним методом.

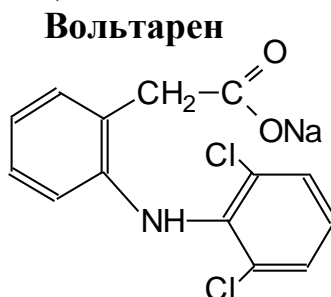
Зберігання. У сухому захищеному від світла місці.

Застосування. Кислоту мефенамінову застосовують як анальгезуючий, протизапальний, жарознижуючий засіб. Натрієву сіль призначають зовнішньо при парадонтозах, виразкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота.

ПОХІДНІ ФЕНІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

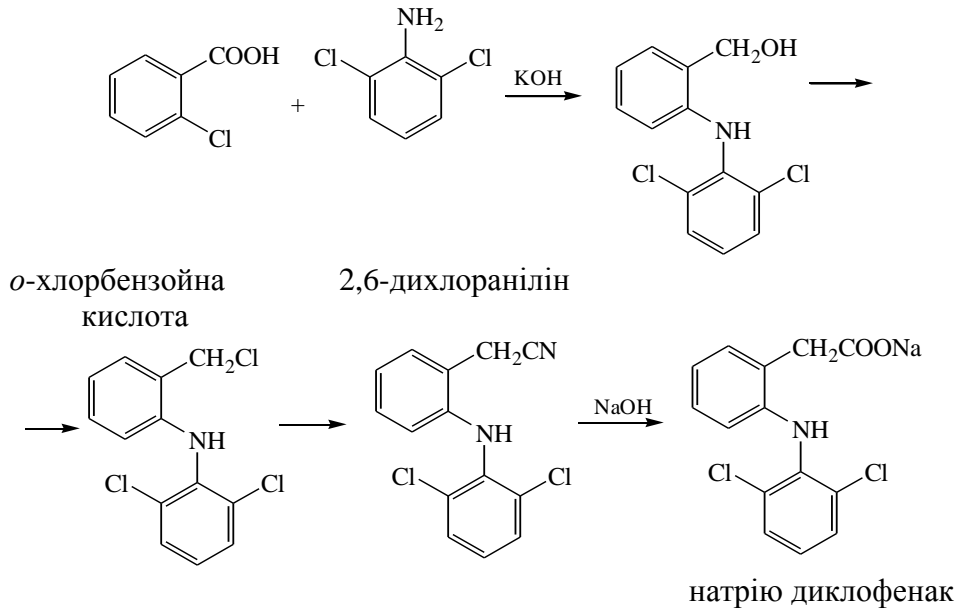
Гомологом N-фенілантранілової кислоти є N-фенілоцтова. До її похідних, які застосовуються в медичній практиці, належить диклофенак-натрій.

Натрію диклофенак (Diclofenacum Natricum) (ДФУ)



Натрію 2-[[2,6-дихлорфеніл)аміно]-феніл]ацетат

Здобування. Здійснюють за такою схемою:



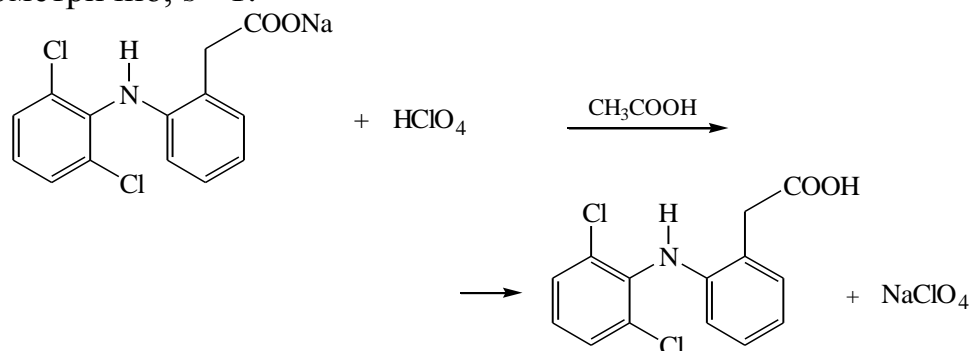
Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтавим відтінком кольором, мало гігроскопічний. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у метанолі, розчинний у 96%-вому спирті, мало розчинний в ацетоні, практично не розчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 280°C із розкладанням.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. З розчином калію феріціаніду і розчином феруму (III) хлориду у присутності кислоти хлористоводневої поступово з'являється синє забарвлення і утворюється синій осад.

3. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі потенціометрично, $s = 1$:



Зберігання. У сухому захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетик, має виражену антиревматичну, протизапальну та жарознижувальну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: РІРЕР, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: РІРЕР, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія. Підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /За загальною редакцією П.О. Безуглого. – Вінниця, Нова книга, 2008. -560 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.