

Лікарські речовини – амідовані похідні вугільної кислоти і похідні біс-(β -хлоретил)-аміну.

План

1. Амідовані похідні вугільної кислоти:

- а) загальна характеристика;**
- б) уретани. Мепротан.**
- в) ациклічні уреїди. Бромізовал.**

2. Похідні біс-(β -хлоретил)-аміну:

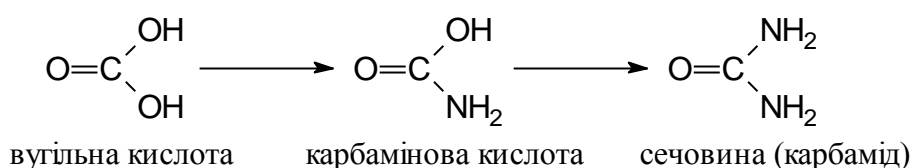
- а) загальна характеристика;**
- б) Лікарські речовини – похідні біс-(β -хлоретил)-аміну: новембихін, сарколізін, хлорбутин, циклофосфан.**

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – АМІДОВАНІ ПОХІДНІ ВУГІЛЬНОЇ КИСЛОТИ

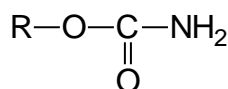
Вугільна кислота, як будь-яка кислота, крім солей, може утворювати ефіри, аміди та інші похідні. Для медицини найбільший інтерес як цінні лікарські засоби становлять аміди вугільної кислоти. До цього класу сполук належать уретани і уреїди (ациклічні і циклічні).

Вугільній кислоті як двоосновній відповідають два аміди:

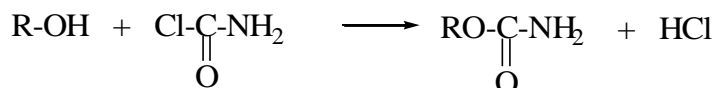
1. Неповний амід – продукт заміщення одного гідроксилу аміногрупою – карбамінова кислота.
2. Повний амід – продукт заміщення двох гідроксилів на аміногрупи – карбамід (сечовина).



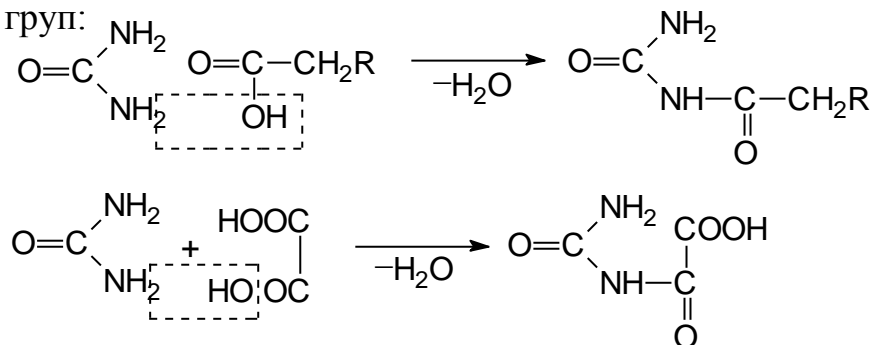
Складні ефіри карбамінової кислоти (уретани) відповідають загальній формулі:



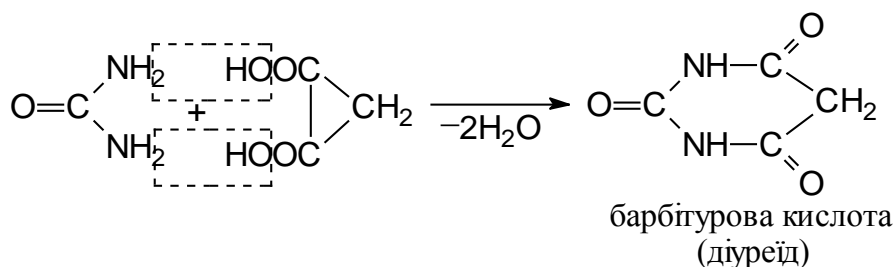
Уретани отримують взаємодією спиртів з хлорангідридом карбамінової кислоти:



Уреїди – ацильні похідні сечовини, тобто продукти її взаємодії з кислотами, – можуть бути ациклічними і циклічними. Ациклічний уреїд є похідним сечовини та одноосновних кислот жирного ряду, або дикарбонових кислот, якщо сечовина ацилюється тільки однією з карбоксильних груп:



Циклічні уреїди утворюються в тому випадку, коли обидві амідні групи сечовини ацилюються карбоксильними групами однієї молекули дикарбонової кислоти (діуреїди):

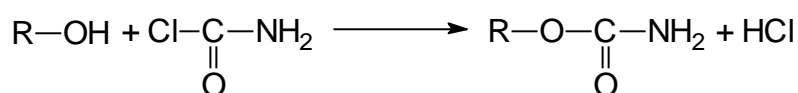


Атоми водню метиленової групи барбітурової кислоти можуть бути заміщені на різноманітні радикали, що призводить до утворення численних снодійних лікарських засобів з групи барбітуратів.

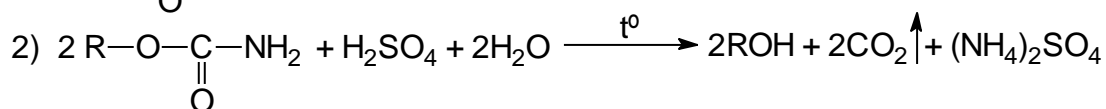
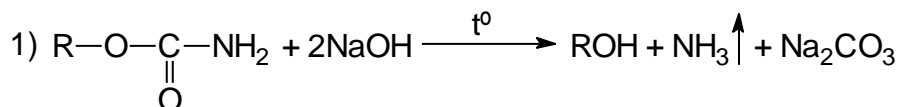
У медичній практиці з групи уретанів застосовують мепротан, з групи ациклічних уреїдів – бромізовал.

Уретани

Загальний спосіб отримання уретанів:

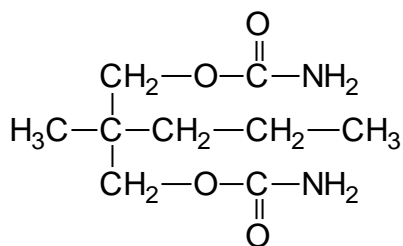


Хімічні властивості:



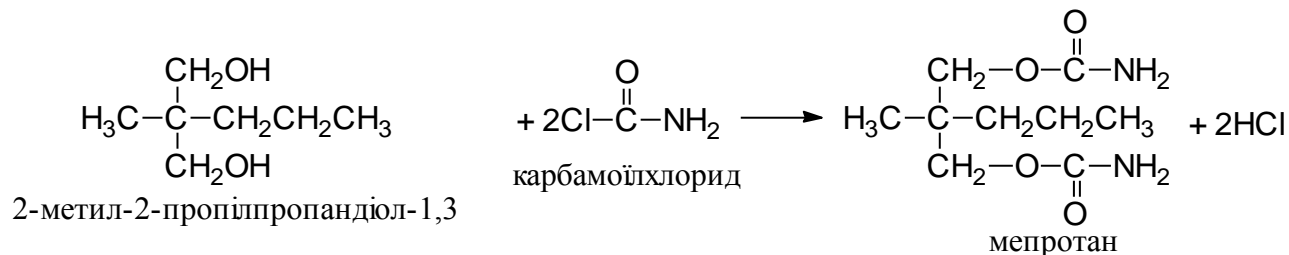
Мепротан (Meprostanum)

Meproamate*



2-Метил-2-пропілпропан-1,3-дііл дикарбамат

Здобування. Здійснюють за такою схемою:

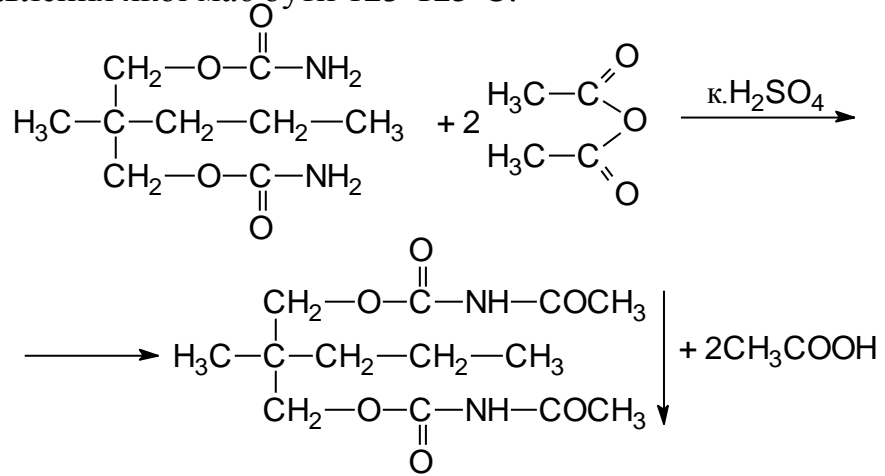


Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом, гіркий на смак. Мало розчинний у воді та ефірі, легко розчинний у 95%-вому спирті та ацетоні.

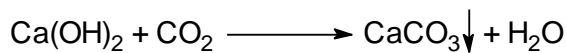
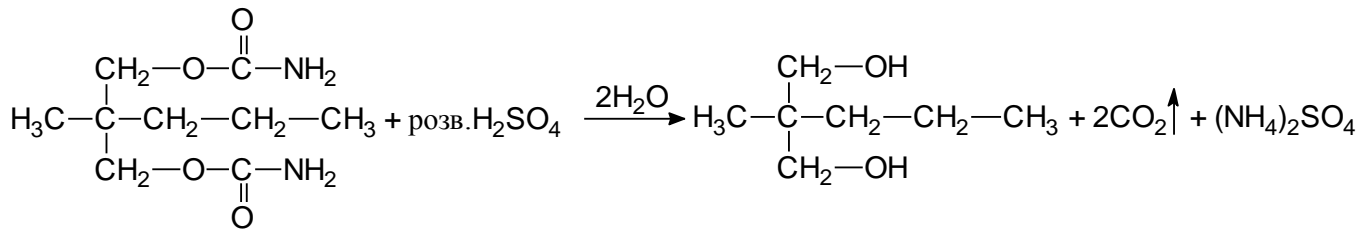
Ідентифікація. 1. Інфрачервоний спектр лікарського засобу порівнюють з ІЧ-спектром стандартного зразка.

2. Температура плавлення 104-108°C.

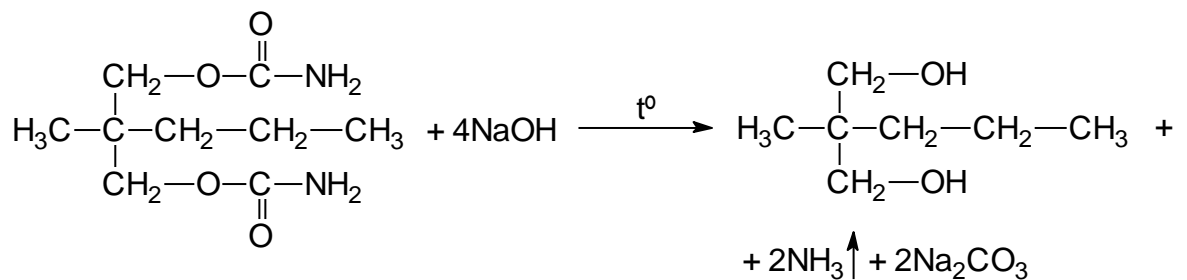
3. При взаємодії лікарського засобу з оцтовим ангідридом у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється діацетильна похідна, температура плавлення якої має бути 123-125°C:



4. При кип'ятінні лікарського засобу з кислотою сульфатною розведеною виділяється вуглецю (IV) діоксид, який при пропусканні крізь вапняну воду, викликає її помутніння:

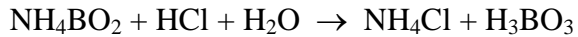
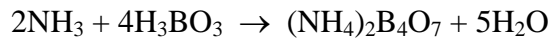
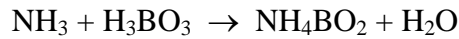
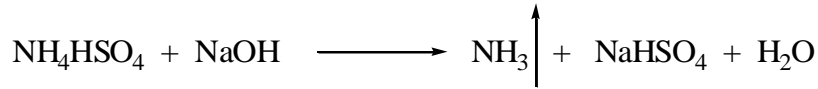
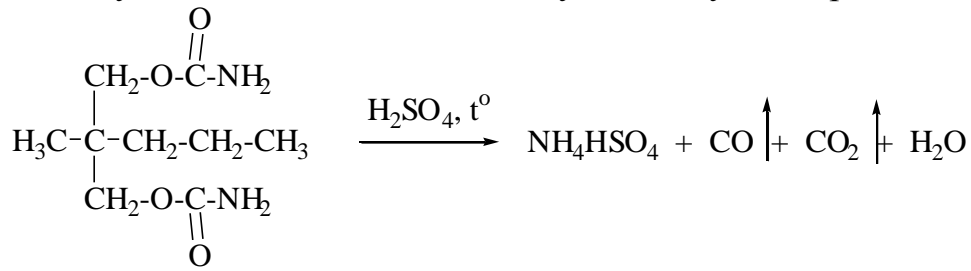


5. Як уретан мепротан розкладається лугом при нагріванні з утворенням аміаку, який визначають за запахом або за забарвленням вологого червоного лакмусового папірця в синій колір:



Кількісне визначення. Визначення азоту в органічних сполуках (метод К'ельдаля), індикатор – змішаний. Сутність методу полягає в тому, що лікарський засіб окиснюють кислотою сульфатною концентрованою при нагріванні в присутності каталізаторів (K_2SO_4 , CuSO_4). При цьому утворюється амонію гідросульфат, який розкладають кип'ятінням з надлишком натрію гідроксиду. Аміак, що виділяється, відганяють в приймач з кислотою борною. Титрують розчином кислоти хлористоводневої до переходу забарвлення індикатора від зеленого до червоно-фіолетового.

Індикатор – змішаний (метилловий червоний, метилловий оранжевий).
Розрахунок ведуть за кількістю атомів азоту в молекулі лікарського засобу:



Паралельно проводять контрольний дослід.

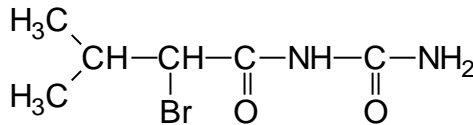
Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Мепротан (мепробамат) вважається родоначальником "малих" транквілізаторів. Він був синтезований у пошуках центральних міорелаксантів. Дослідження мепротану показало, що одночасно з міорелаксуючою дією він проявляє загальну заспокійливу дію на ЦНС, посилює дію снодійних і знеболювальних засобів, має протисудомну активність.

Застосовується при неврозах і неврозоподібних станах, з симптомами роздратування, збудження, тривоги, страху, порушення сну, а також при захворюваннях, які супроводжуються підвищеним м'язовим тонусом. У психіатричній практиці при гострих психотичних станах мепротан не ефективний.

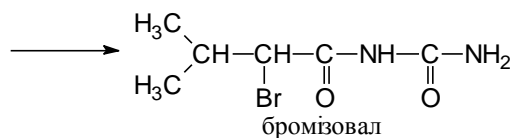
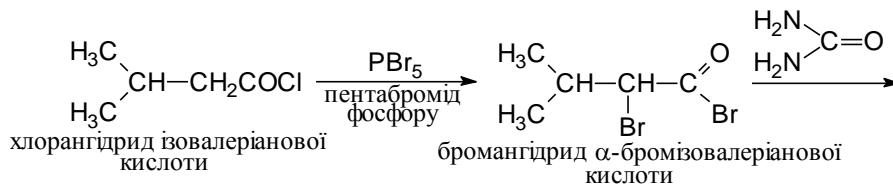
Бромізовал (Bromisovalum)

Bromisoval*



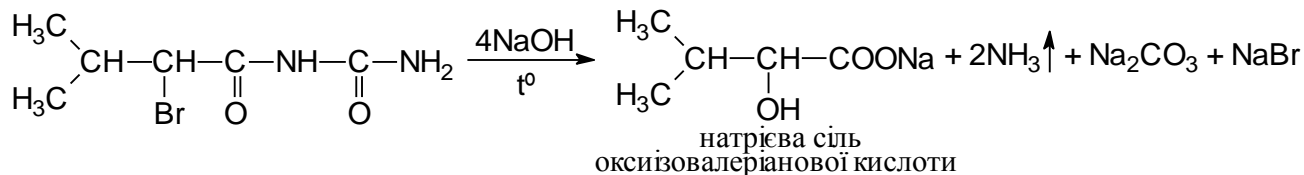
N-(α-Бромізовалеріаніл)-сечовина

Здобування. Ацилюванням сечовини бромангідридом α-бромізовалеріанової кислоти.

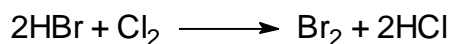
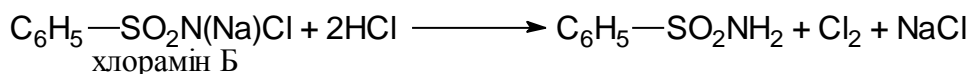


Властивості. Білий кристалічний порошок зі слабким запахом, гіркуватий на смак. Дуже мало розчинний у воді, розчинний у 95%-вому спирті.

Ідентифікація. 1. При нагріванні з розчинами лугів відбувається гідроліз і утворюється аміак, який виявляють за запахом. Одночасно органічно пов'язаний бром переходить в іонний стан:

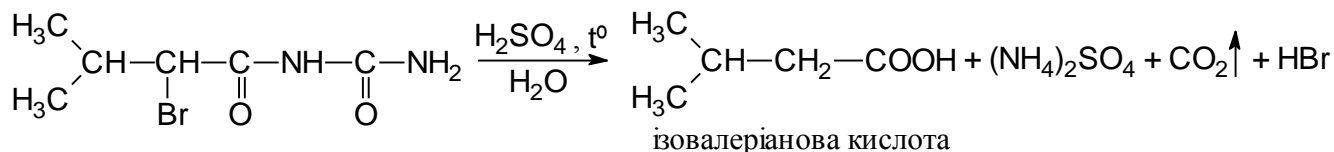


Після охолодження додають кислоту хлористоводневу розведену, хлорамін Б і хлороформ:

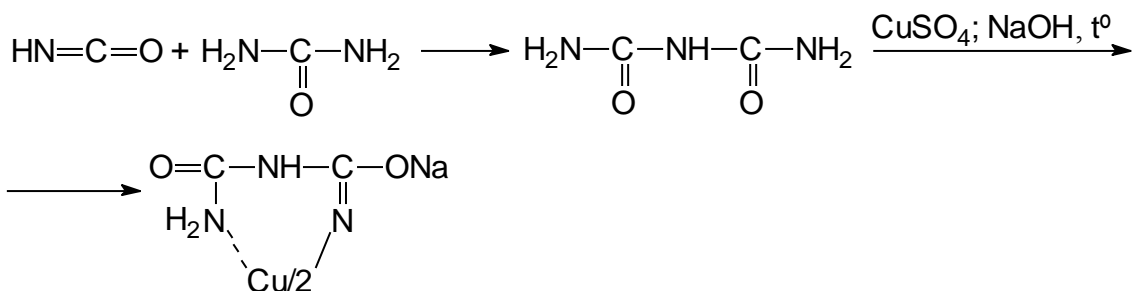
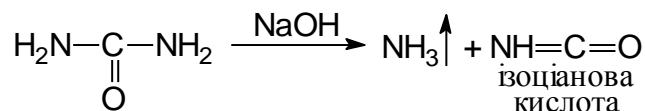
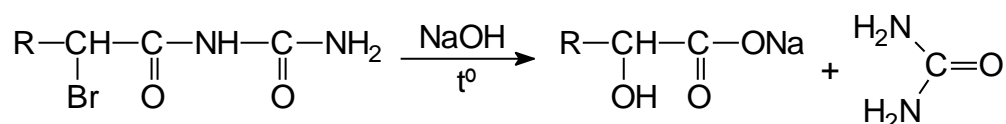


Вільний бром забарвлює хлороформний шар у жовтий колір.

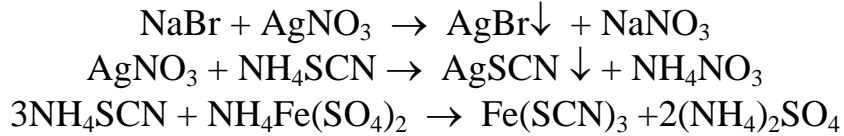
1. При нагріванні лікарської речовини з розчином кислоти сульфатної з'являється різкий запах α -бромізовалеріанової кислоти.



3. Біуретова реакція на сечовину. При нагріванні лікарського засобу з розчином купрум(II) сульфату в лужному середовищі з'являється рожево-червоне або (при надлишку купрум(II) сульфату) червоно-фіолетове забарвлення:



Кількісне визначення. Аргентометрія після лужного гідролізу, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор – феруму (III) амонія сульфат, $s=1$. Паралельно проводять контрольний дослід:

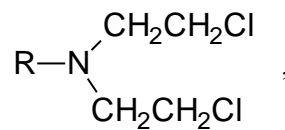


Зберігання. У добре закупореній тарі із темного скла.

Застосування. Як заспокійливий і помірно снодійний засіб.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ БІС-(β -ХЛОРЕТИЛ)-АМІНУ

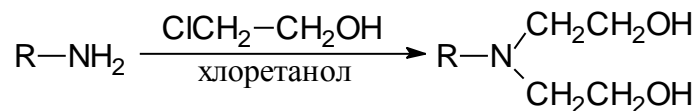
Загальна формула лікарських засобів цієї групи:



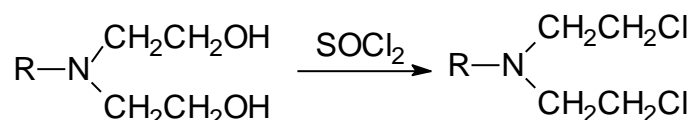
де R – може бути аліфатичним, ароматичним, гетероциклічним радикалом.

Похідні біс-(β -хлоретил)аміну виявляють алкілюючі властивості. Вони здатні реагувати з нуклеофільними центрами білкових молекул, порушуючи синтез ДНК, меншою мірою РНК, внаслідок чого порушується життєдіяльність клітин, які швидко діляться, і блокується їх мітотичне ділення. Високу чутливість до дії цих речовин виявляють ядра пухлинних і лимфоїдних клітин, що стало основою для створення протипухлинних засобів. Разом із тим біс-(β -хлоретил)-аміни легко взаємодіють з нуклепротеїдами клітинних ядер кровотворних тканин, внаслідок чого пригнічують процес кровотворення.

Способи отримання похідних цієї групи мають багато спільного. Як вихідний продукт для синтезу використовують амінопохідну (аліфатичного, ароматичного або гетероциклічного ряду) і за допомогою β -хлоретанолу або етиленоксиду вводять оксіетильну групу:



Заміщення оксигруп хлором здійснюють з допомогою тіонілхлориду [сірки (IV) дихлороксиду]:



Наявність атома азоту зумовлює основний характер похідних біс-(β -хлоретил)-аміну. Лікарські речовини цієї групи застосовують у вигляді основ або гідрохлоридів:



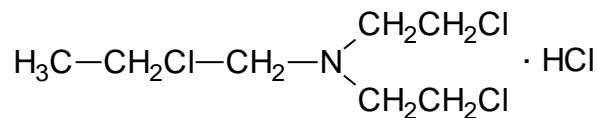
Для ідентифікації лікарських засобів використовують хімічні реакції, за допомогою яких виявляють аліфатичну або ароматичну частину молекули, пов'язану з залишком біс-(β-хлоретил)-аміну. Вибір реакцій залежить від хімічної будови лікарського засобу. Для визначення залишку біс-(β-хлоретил)-аміну використовують якісні реакції з ніотиною кислотою і бензидином; з діетиламідом ніотиною кислоти та іншими реактивами. Якщо лікарський засіб є гідрохлоридом (новембихін, сарколізин), хлорид-іон визначають реакцією з розчином аргентуму нітрату.

Для аналізу похідних біс-(β-хлоретил)-аміну застосовують оптичні методи. Сарколізин і хлорбутин ідентифікують і кількісно визначають УФ-спектрофотометрично. Фотометрування всіх лікарських засобів цієї групи можливе за забарвленими продуктами реакції з діетиламідом ніотиною кислоти. Для екстракційної фотометрії сарколізину як реактив використовують натрію еозинат, а циклофосфан визначають у вигляді комплексу з феруму (III) тіоціанатом. Ідентифікація і кількісне ІЧ-спектрофотометричне визначення ґрунтується на використанні смуги валентних коливань С-Сl-з'язку β-хлоретиламіної групи при 760-770 см⁻¹ (розчинник – ацетон).

В онкології найбільш широко застосовують новембихін, сарколізин, хлорбутин, циклофосфан.

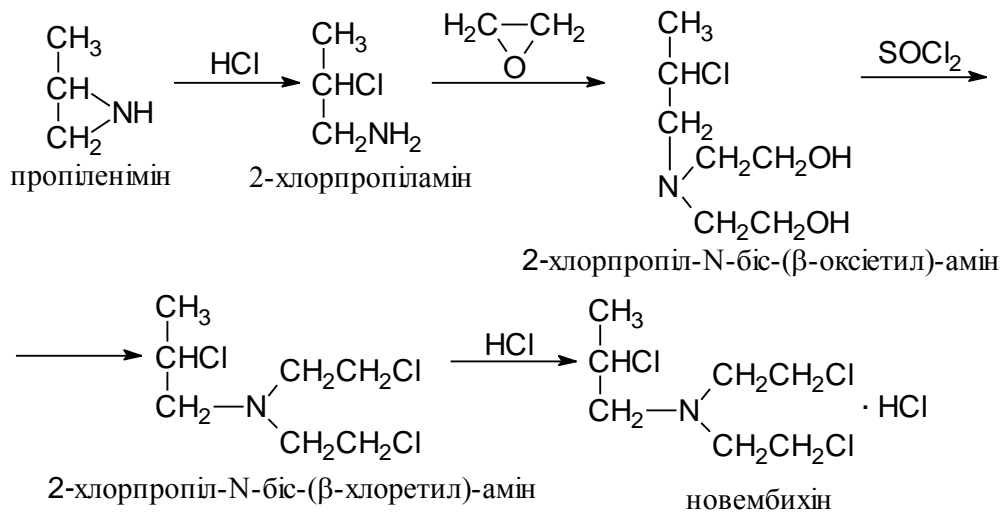
Не можна допускати попадання субстанцій цієї групи на шкіру і слизові оболонки, оскільки вони мають сильну подразнюючу дію.

Новембихін (Novembichinum)



2-Хлорпропіл-біс-(β-хлоретил)-аміну гідрохлорид

Здобування. Здійснюють за такою схемою:

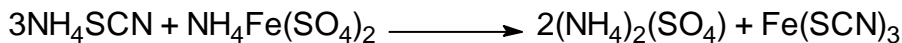
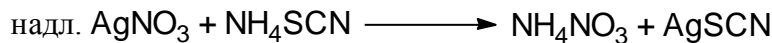
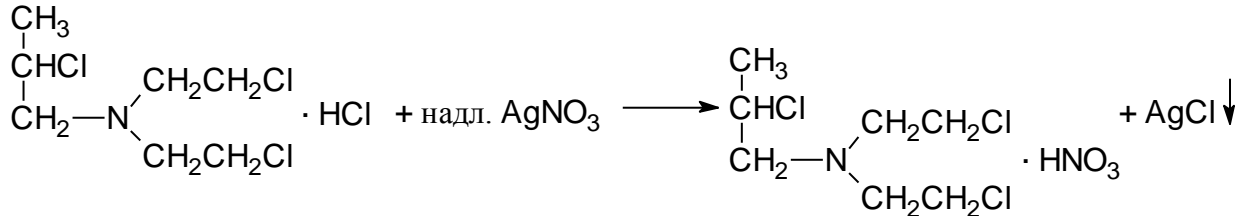


Властивості. Білий порошок, розчинний у воді і спирті, не розчинний в ефірі.

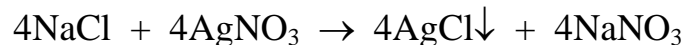
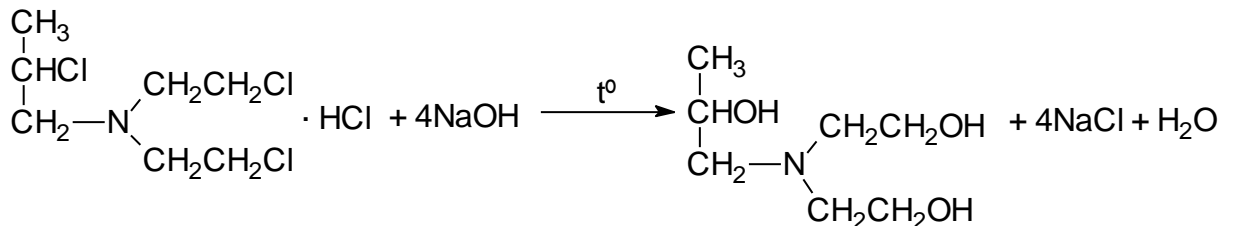
Ідентифікація. 1. З розчином калію йодвісмутату (реактивом Драгендорфа) у сірчаноокислому середовищі утворюється оранжевий осад.

2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення. 1. Аргентометрія, зворотне титрування по зв'язаній хлористоводневій кислоті (за методом Фольгарда), індикатор – феруму (III) амонія сульфат, $s = 1$:



2. Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання новембіхіну з натрію гідроксидом (нейтралізується гідрохлорид і відщеплюється органічно зв'язаний хлор), $s = 1/4$:



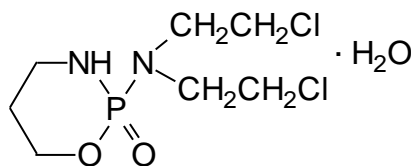
Зберігання. У добре закритих склянках або ампулах, у прохолодному місці.

Застосування. Цитостатичний (протипухлинний) засіб. Застосовується при лімфогрануломатозі, хронічному лімфолейкозі.

Циклофосфамід (Cyclophosphamidum) (ДФУ)

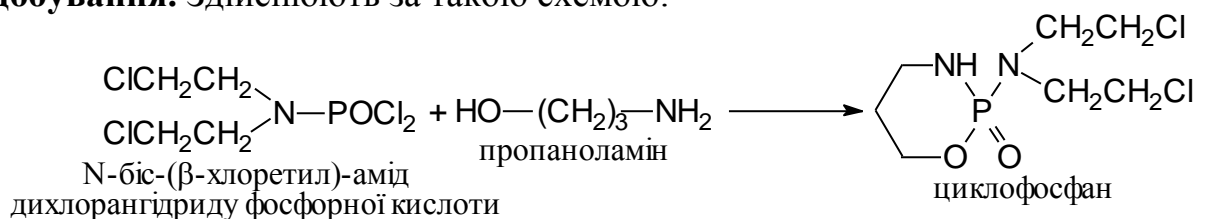
Циклофосфан (Cyclophosphanum)

Cyclophosphamide*



(RS)-2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид

Здобування. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними властивостями: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, метод тонкошарової хроматографії.

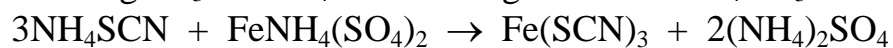
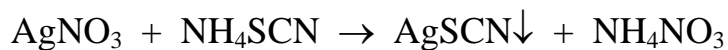
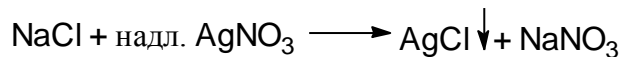
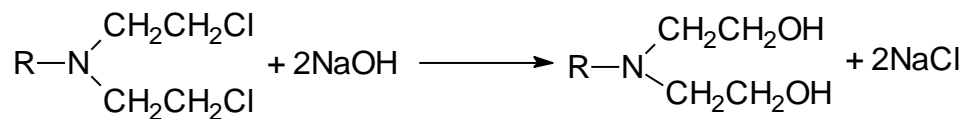
2. Субстанція дає реакції на хлориди при нагріванні з розчином аргентуму нітрату.

3. Нефармакопейна реакція. Амідний азот визначають після нагрівання з кислотою сульфатною концентрованою і додаванням до охолодженого розчину 20% розчину натрію гідроксиду. При нагріванні виділяється аміак, який визначають за забарвленням вологого червоного лакмусового папірця в синій колір.

4. Нефармакопейна реакція. Лікарський засіб нагрівають з кислотами сірчаною та азотною концентрованими до видалення азоту оксидів і знебарвлення. До розчину додають амонію молібдат – з'являється яскраво-жовте забарвлення, через деякий час випадає жовтий осад:



Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання з натрію гідроксидом у присутності етиленгліколю, $s=1/2$:

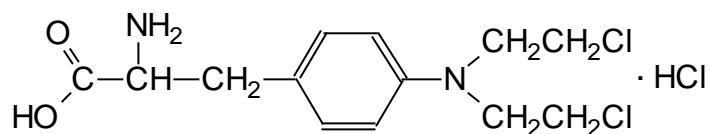


Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 10°C.

Застосування. Цитостатичний засіб.

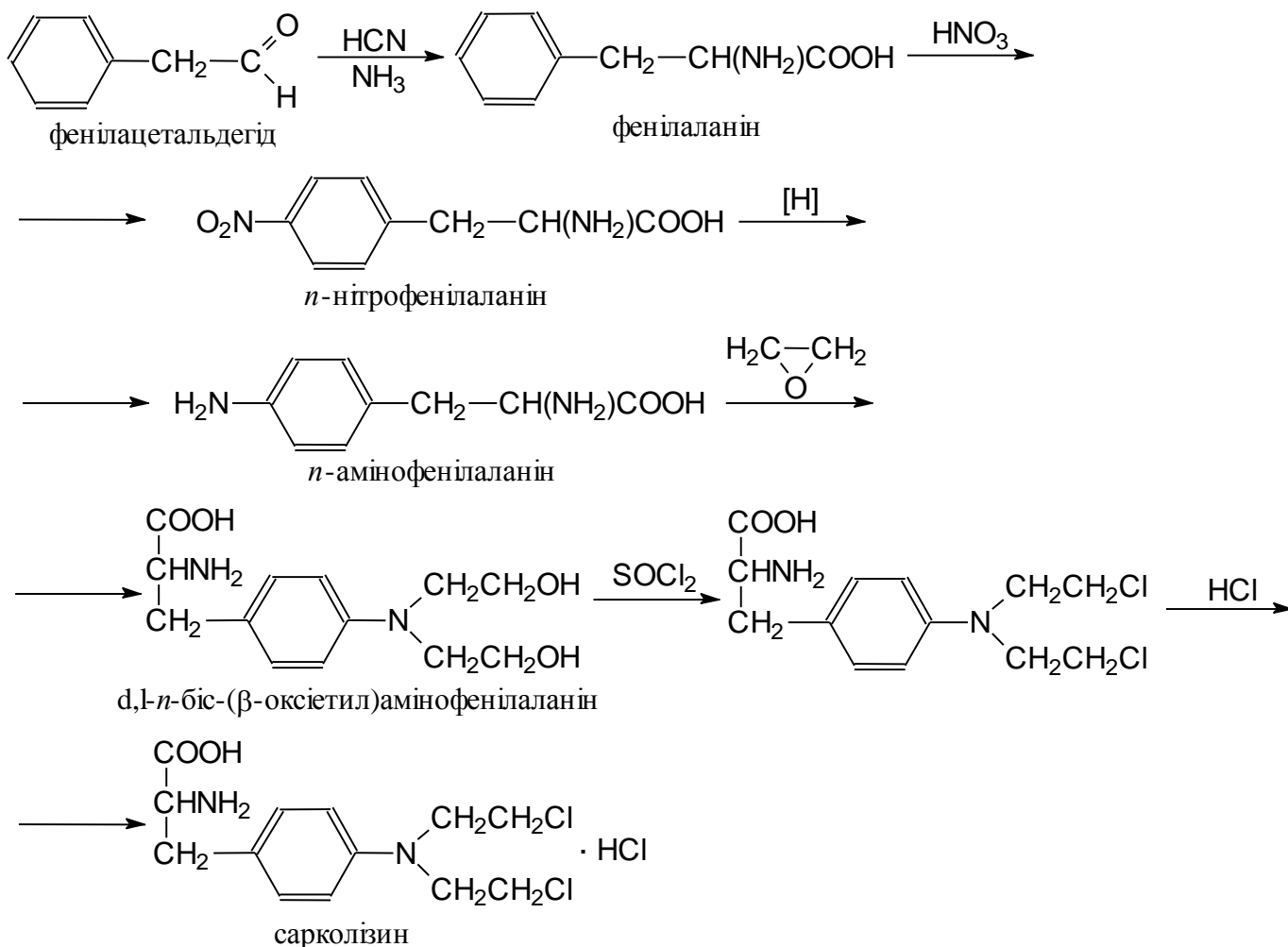
Сарколізин (Sarcolysinum)

Sarcolysin*



(+,-)- α -Аміно- β -[*n*-біс-(β хлоретил)-амінофеніл]-пропіонової кислоти гідрохлорид

Здобування. Здійснюють за такою схемою:



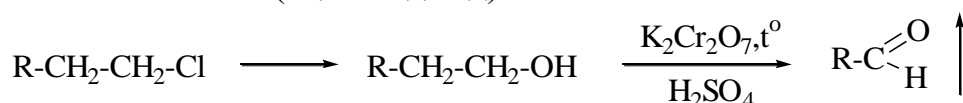
Властивості. Білий або ледь жовтуватий порошок. Легко розчинний у воді при нагріванні, метиловому спирті, важко розчинний у 95%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі і хлороформі, розчинний у розведених кислотах і лугах.

Водні розчини в розведенні 1:14 після охолодження перетворюються на драглисту масу, більше розбавлені розчини залишаються без змін.

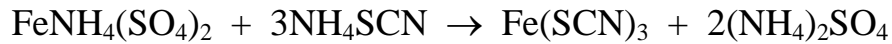
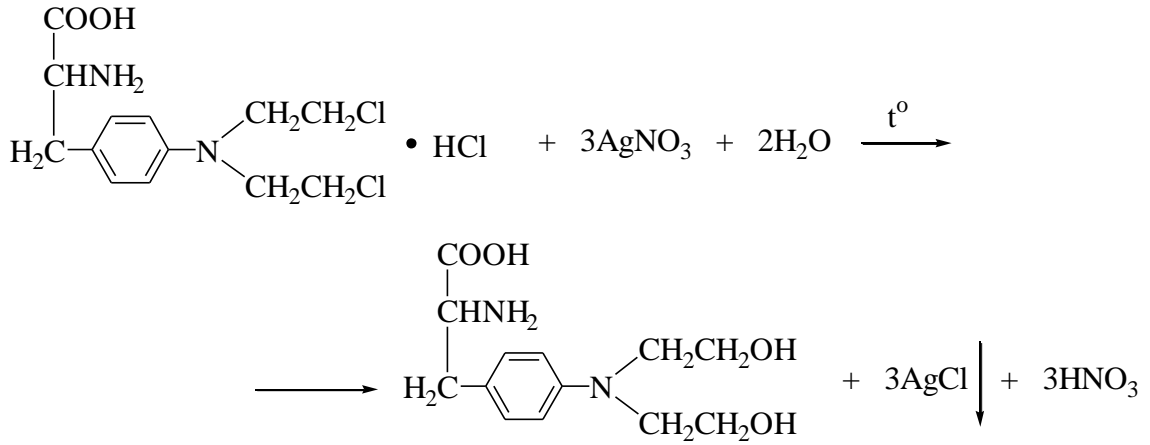
Ідентифікація. 1. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

2. При нагріванні спиртового розчину лікарського засобу з розчином нінгідрину утворюється фіолетове забарвлення (фенілаланін).

3. Розчин лікарського засобу нагрівають з розчином калію дихромату в кислоті сірчаній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусида і краплею піперидину, – з'являється синя пляма (ацетальдегід):



Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда після кип'ятіння з надлишком аргентуму нітрату, $s = 1/3$:

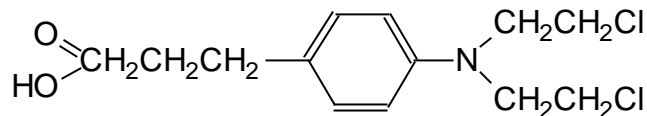


Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла, у сухому прохолодному місці.

Застосування. Цитостатичний засіб. Сарколізін можна використовувати і для регіонарної хіміотерапії; при перфузіях пухлин кінцівок.

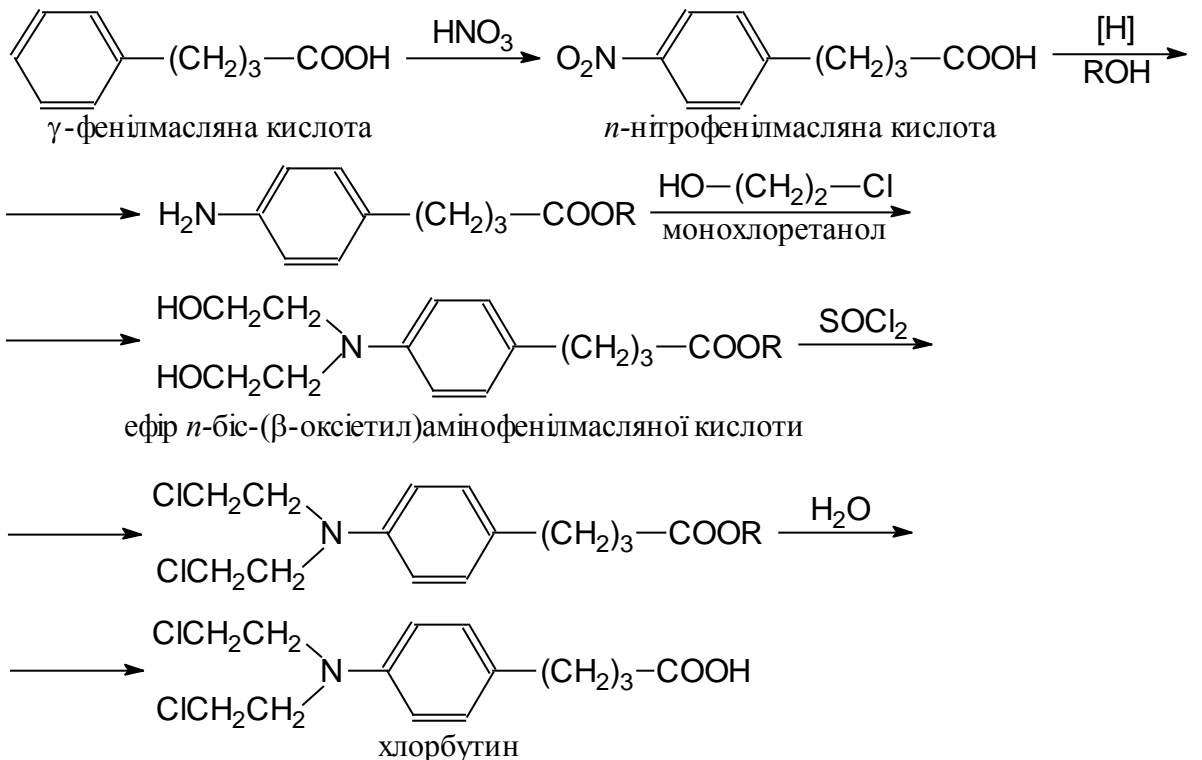
Хлорбутин (Chlorbutinum)

Chlorambucil*



3-[*n*-біс-(β-хлоретил)-амінофеніл] масляна кислота

Здобування. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Білий, іноді зі слабким рожевим або жовтуватим відтінком кристалічний порошок. Практично не розчинний у воді, легко розчинний в 95%-вому спирті, ефірі і хлороформі.

Ідентифікація. 1. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди при кип'ятінні з розчином аргентуму нітрату у присутності етанолу.

2. У пробірку з наважкою лікарського засобу додають калію дихромат в кислоті сірчаній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду й краплею піридину, нагрівають - з'являється синя пляма (див. сарколізин).

Кількісне визначення. 1. Аргентометрія за методом Фольгарда. Лікарський засіб нагрівають з надлишком розчину аргентуму нітрату зі зворотним холодильником. Потім надлишок аргентуму нітрату відтитрують розчином амонію тіоціанату, $s = 1/2$.

Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Алкаліметрія, пряме титрування в нейтралізованому за фенолфталеїном спирті, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від світла, у прохолодному місці.

Застосування. Цитостатичний засіб. Виявляє пригнічуючу дію на кровотворну тканину та гіперплазовані (пухлинні) тканини. Лікарський засіб впливає більш вибірково на лимфоїдну тканину, ніж на гранулоцитарні елементи. Призначають хлорбутин при хронічному лімфолейкозі (переважно при лейкомічних формах), лімфо- і ретикулосаркомі, лімфогрануломатозі, а також при раку яєчників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: PIPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: PIPER, 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.