

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.
НОВИКОВ М.С.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ -
ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗИНА,
БЕНЗОТИАДИАЗИНА,
ХЛОРБЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

IV курс VII СЕМЕСТР
Занятие 5

Дисциплина

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

IV курс VII СЕМЕСТР

ЗАНЯТИЕ № 5

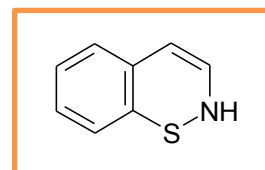
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ -
ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗИНА, БЕНЗОТИАДИАЗИНА,
ХЛОРБЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Лекарственные препараты - производные бензотиазина.
Пироксикам.
2. Лекарственные препараты - производные бензотиадиазина.
Дихлотиазид, хлортиазид.
3. Лекарственные препараты - производные хлорбензолсульфоновой кислоты. Фуросемид, буфенокс, оксодолин.

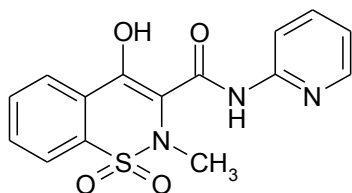
ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗИНА

Бензотиазин представляет собой гетероциклическое соединение, состоящее из бензольного кольца, присоединенного к 6-членному гетероциклу тиазину. Это название применяется как к 2Н-, так и к 4Н- изомерам молекулы.



2,1-бензотиазин, тип бензотиазинов, впервые был описан в 1960-х годах. Впоследствии сообщалось об их приготовлении и интенсивных биологических и физиологических исследованиях. В последние годы 2,1-бензотиазины вызвали огромный интерес для химиков-синтетиков. Энантиоселективный синтез таких бензотиазинов был разработан Харматой и Хонгом

ПИРОКСИКАМ



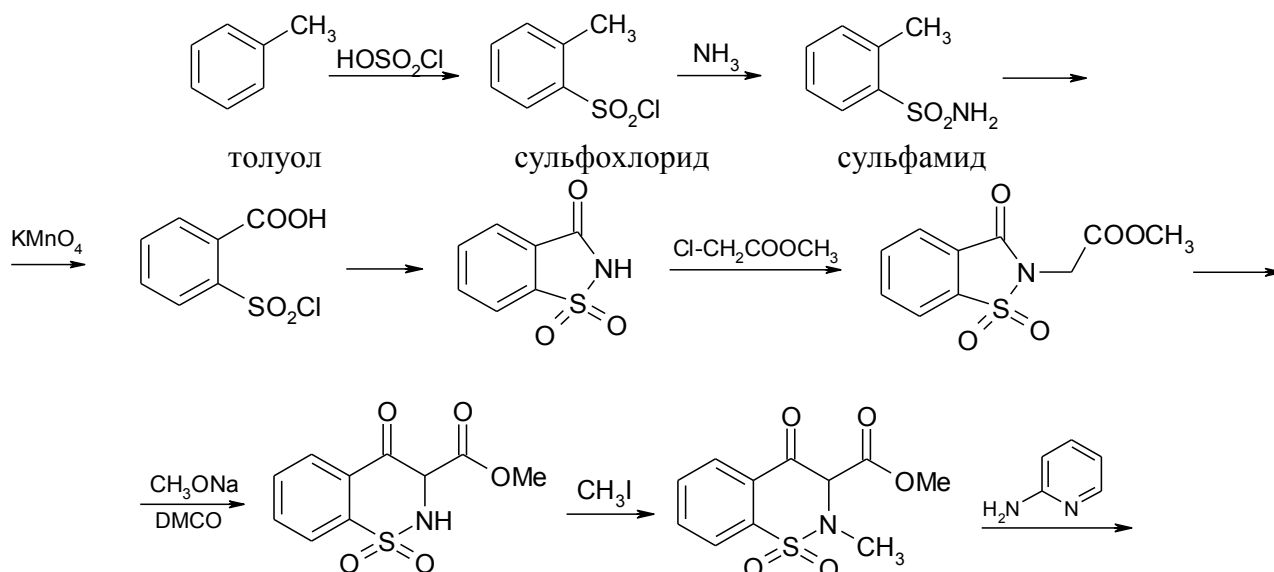
Пироксикам
Piroxicam

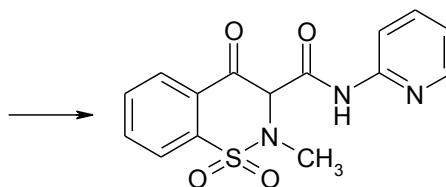
Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} 198-200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Практически нерастворим в воде, мало растворим в метаноле, этаноле и в растворах щелочей, практически не растворим в хлороформе и диметилформамиде.

Получение

Синтез пироксикама осуществляют, последовательно получая из толуола сульфамид, затем сахарин, который алкилируют эфиром хлоруксусной кислоты. После этого под действием метилата натрия происходит рециклизация с образованием бензотиазинового кольца. На последних стадиях синтеза проводят N-метилирование и превращение сложноэфирной группы в N-(2-пиридил)амидную:



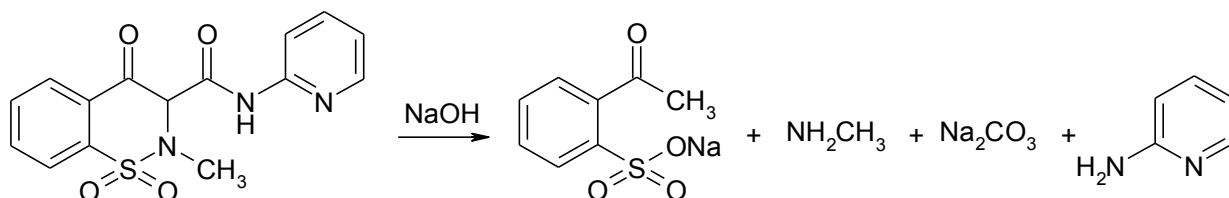


Подлинность пироксикама

Подлинность пироксикама устанавливают по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле и УФ-спектру раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте (сравнивая со стандартом). Используют также метод ТСХ, устанавливая идентичность величины R_f основного пятна растворов испытуемого вещества и свидетеля в смеси хлороформа и метанола (1:1).

Химические методы

Гидролиз пироксикама:

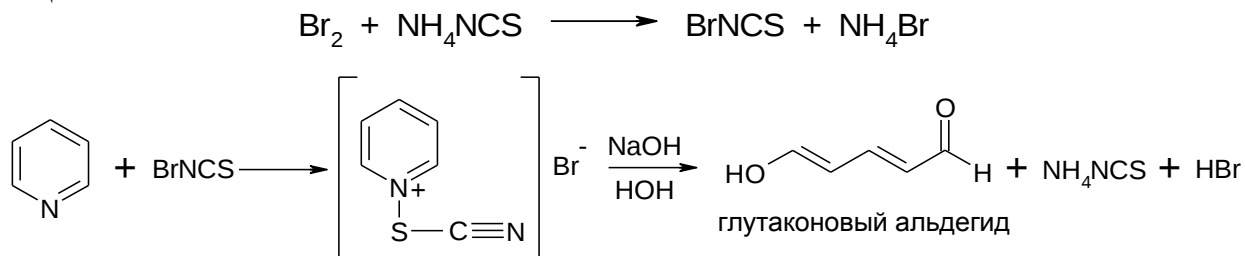


1. Обнаружение метиламина:

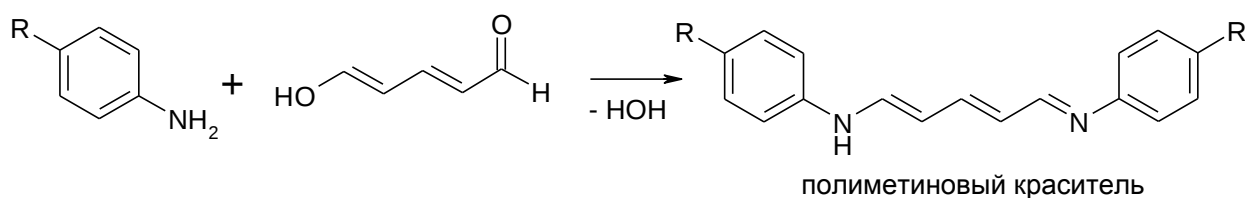
Метиламин представляет бесцветный газ с запахом аммиака. Окрашивает мокрую красную лакмусовую бумажку в синий цвет. Реакции с альдегидами и ацетальдами ведут к основаниям Шиффа.

2. Обнаружение аминопиридина после гидролиза пироксикама (получение глутаконового альдегида)

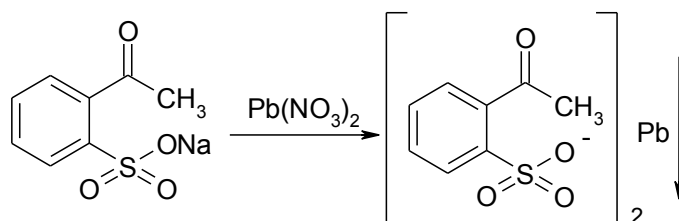
Глутаконовый альдегид в щелочной среде имеет жёлтую окраску. В качестве расщепляющего агента можно использовать тиоцианат брома (бромродан) или хлора (хлорродан), цианид брома, хлороформ, хлоралгидрат. Бромродан получают при добавлении к бромной воде тиоцианата аммония до обесцвечивания:



При последующем добавлении первичных ароматических аминов (анилин, новокаинамид, сульфацил-натрий) идёт реакция конденсации их с глутаконовым альдегидом с образованием оснований Шиффа, окрашенных в интенсивно-жёлтый, оранжевый или красный цвет:

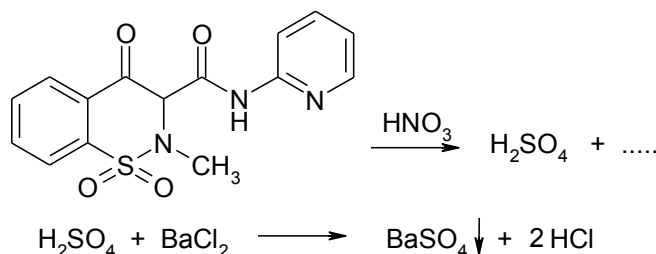


3. **Образование комплексных солей** с ионами тяжелых металлов после гидролиза пироксикама:



4. **Обнаружение сульфат-иона**

после кипячения с азотной кислотой концентрированной:



Доброкачественность пироксикама

Для обнаружения примеси 2-аминопиридина (не более 1%) в пироксикаме используют также метод ТСХ, устанавливая идентичность величины R_f основного пятна растворов испытуемого вещества и свидетеля в смеси хлороформа и метанола (1:1).

Количественное определение

Количественное определение пироксикама выполняют методом ВЭЖХ, на жидкостном хроматографе с УФ-детектором относительно стандартного образца в подвижной фазе, состоящей из буферного раствора с метанолом (55:45). Измеряют отклики для главного пика и рассчитывают содержание (97-103%). Детектируют при длине волны 254 нм.

Применение пироксикама

Пироксикам относится к числу нестероидных противовоспалительных средств. Назначают при болях после хирургических, ортопедических, гинекологических, стоматологических вмешательств; посттравматические состояния (болевого синдром при растяжении, вывихах, переломах); подагра; дисменорея, аднексит, цистит

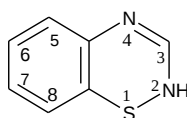
Применяют при ревматизме, артритах, артрозах таблетки (капсулы) по 0,01 г один раз в сутки или вводят внутримышечно 2%-ные растворы по 2 мл.

Способствует ослаблению болевого синдрома, симптомов воспаления при любом способе применения. При суставном синдроме ослабляет или купирует воспаление и боль в суставах в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов.

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАДИАЗИНА

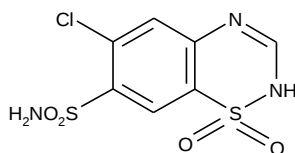
Диуретические средства

Бензотиадиазин представляет собой конденсированную систему, состоящую из циклов бензола и дигидропиримидина с атомом серы в положении 1.

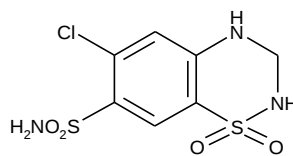


1,2,4-бензотиадиазин

Производные бензотиадиазины обладают диуретическим (салуретическим) действием. Эти лекарственные средства применяются при лечении различных видов отёков, а также при гипертанической болезни. Родоначальником этой группы производных является хлортиазид (6-хлор-7-сульфамидо-1,2,4-бензотиадиазид-1,1-диоксид), который был впервые получен в 1954 году Новелло и Спрагомм. Однако более выраженный диуретический эффект имеет 3,4-дигидропроизводное хлортиазида - дихлортиазид (гипотиазид), который в 10 раз активнее хлортиазида.



Хлортиазид

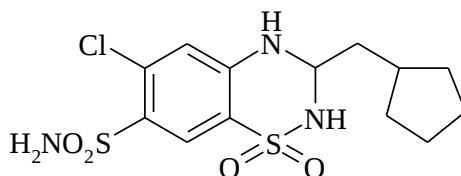


Дихлортиазид

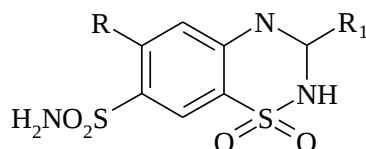
При исследовании производных бензотиадиазинов было установлено, что диуретический эффект проявляется у соединений, у которых:

- в 7 положении имеется сульфамидная группа,
- в 6 положении нитро-, хлор - или фторметильная группы.
- введение заместителя в положение 4 или 8 полностью снимает активность,
- наличие заместителя в положении 2 усиливает ее в несколько раз.
- Особенно важно наличие заместителя в положении 3. Если это алкильный радикал и его длина до 5 углеродных атомов, то активность повышена, а при увеличении углеродного радикала активность понижается.
- Разветвление цепи не оказывает влияния на фармакологическое действие.

- Введение галогена в радикал усиливает диуретический эффект в несколько раз.
 - Если в положении 3 ввести циклоалкильную группу, соединенную с гетероциклом метиленовым фрагментом происходит значительное увеличение диуретического эффекта.
- Например циклометазид: в 100 раз более активен, чем дихлотиазид

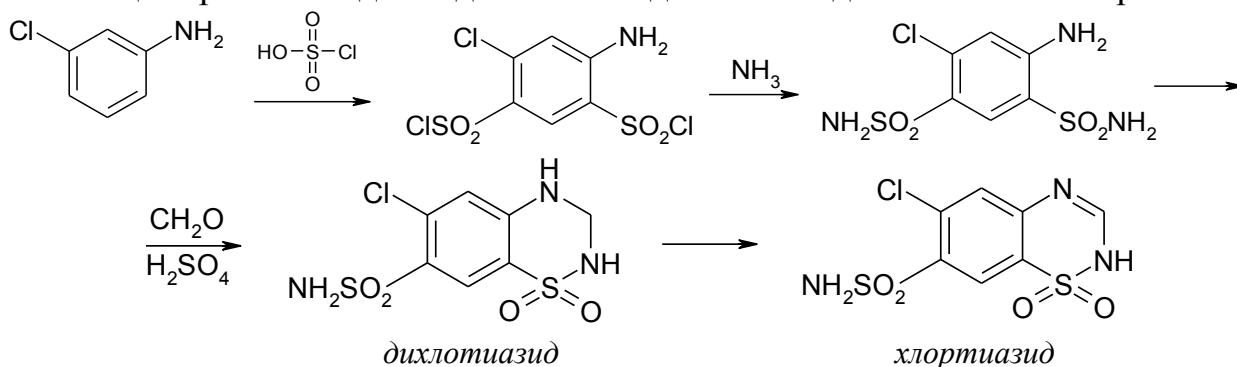


и в 1000 раз активнее, чем хлортиазид. Таким образом, общая формула препаратов производных бензотиадиазина имеет следующий вид:



Получение

Применяемый в медицинской практике препарат дихлотиазид был получен в 1958 году Стивенсом путем конденсации 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфаниламида с формальдегидом в присутствии серной кислоты. В настоящее время исходным для синтеза дихлотиазида является *m*-хлоранилин.



По химической структуре и физическим свойствам дихлотиазид имеет некоторое сходство с сульфаниламидами. Дихлотиазид - белый кристаллический порошок, горького вкуса, без запаха. Температура плавления 257-262° С. Он мало растворим в воде и этаноле, но хорошо в растворах щелочей, образуя при этом соли. Щелочной раствор хорошо гидролизруется с образованием исходного продукта.

Доброкачественность

В препарате допускается примесь формальдегида (не более 0,35%). В качестве примеси может быть 3-хлор-4,6-дисульфамидо-анилин (не более 0,7%). Допускается содержание хлоридов (0,025%) и сульфатов (0,001%).

Подлинность

1. Идентификация по УФ-спектрам поглощения.

Раствор дихлотиазиды при pH=10 имеет максимум светопоглощения при 275 нм.

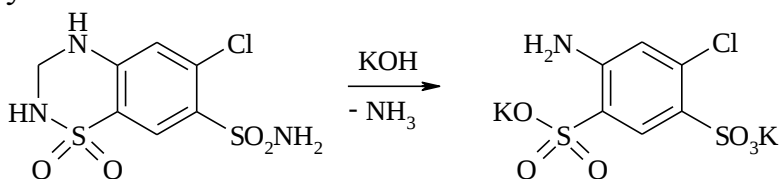
2. Образование цветных осадков.

При взаимодействии щелочного раствора дихлотиазиды с растворами солей тяжелых металлов (наиболее характерная реакция с раствором хлорида кобальта) образуются окрашенные осадки:



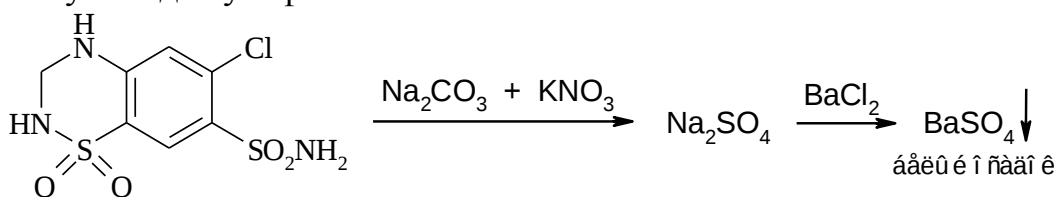
3. Сплавление со щелочами.

При сплавлении с кристаллами гидроксида калия выделяется аммиак, который можно обнаружить по резкому запаху и посинению мокрой красной лакмусовой бумаги:



4. Обнаружение серы и хлора после минерализации.

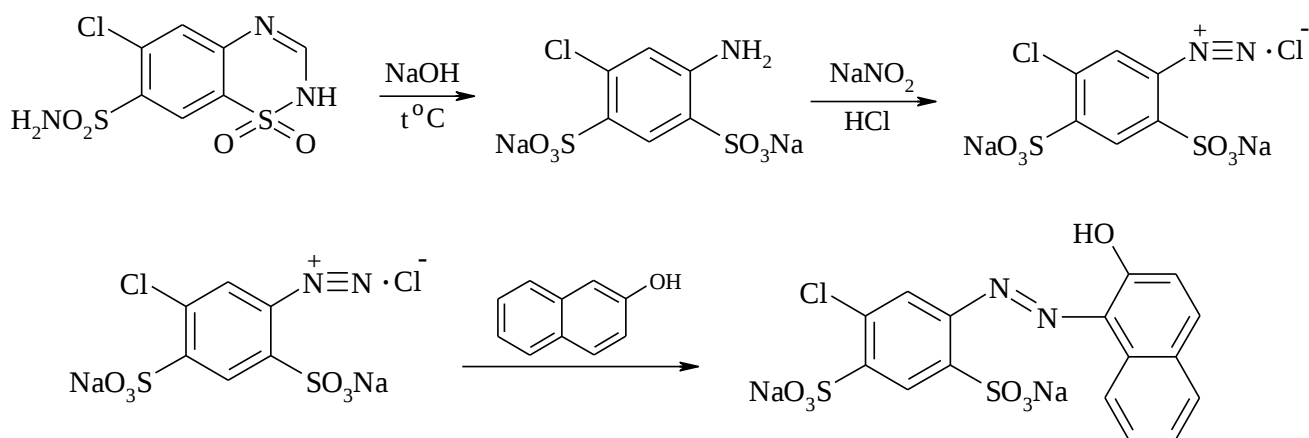
При кипячении препарата с концентрированной азотной кислотой или сплавлении с 10-кратным количеством нитрата калия сера минерализуется до сульфат-иона:



Образовавшийся сульфат-ион открывают с помощью раствора хлорида бария с образованием белого осадка сульфата бария.

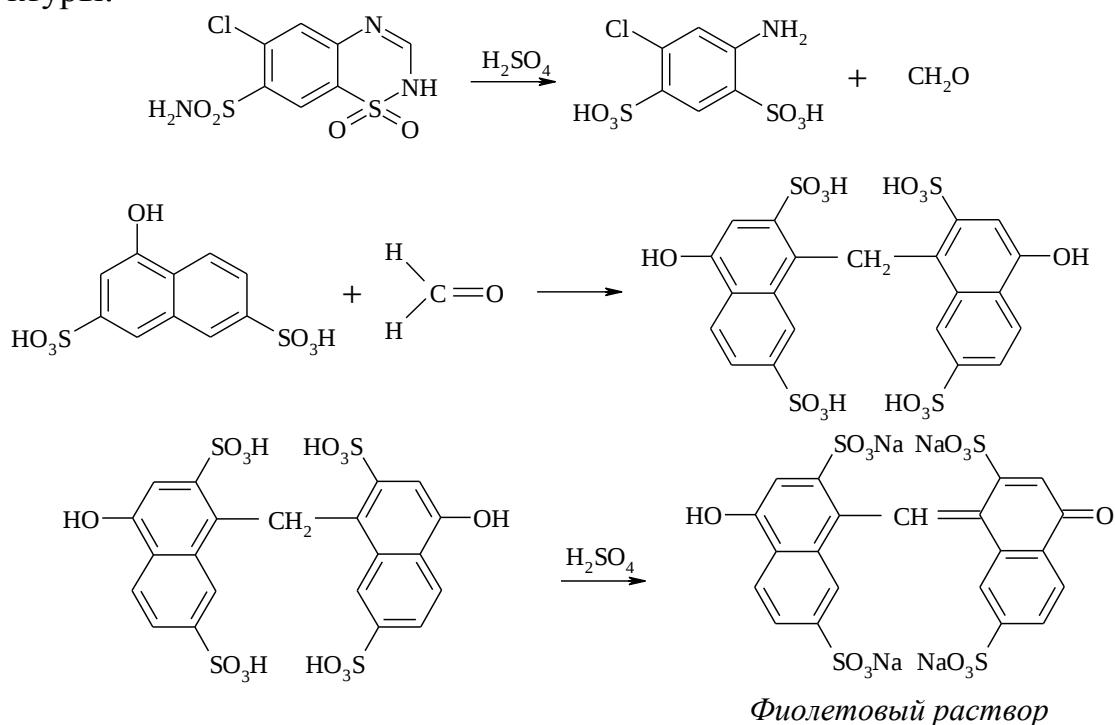
5. Образование азокрасителя после щелочного гидролиза.

Препарат (хлортиазид или дихлотиазид) кипятят с раствором едкого натра, при этом образуется 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфамид, который подкисляют соляной кислотой, добавляют нитрит натрия: получается соль диазония. К ней приливают свежеприготовленный щелочной раствор β -нафтола. Образуется азокраситель темно-красного цвета:



6. Обнаружение формальдегида после кислотного разложения

При нагревании хлотиазида с 15 М раствором серной кислоты препарат разлагается с образованием формальдегида. Если после разложения в реакционную смесь добавить хромотроповую кислоту, то появляется фиолетовое окрашивание за счет образования соединения *пара*-хиноидной структуры:



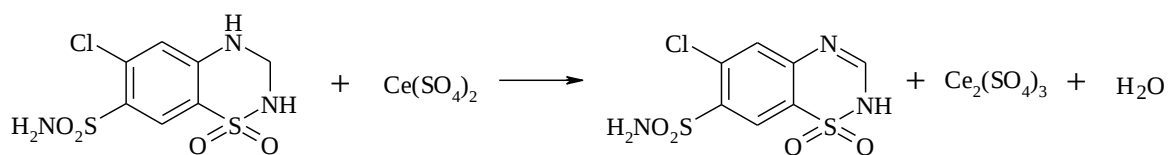
7. Сплавление со щелочами:

При сплавлении дихлотиазида с кусочком едкого кали выделяется аммиак, имеющий резкий запах и который может быть обнаружен по запаху и посинению мокрой, красной лакмусовой бумаге.

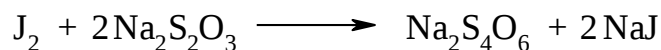
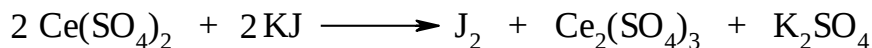
Количественное определение

1. Цериметрический метод

Цериметрический метод основан на окислении дихлотиазида сульфатом церия до хлортиазида:



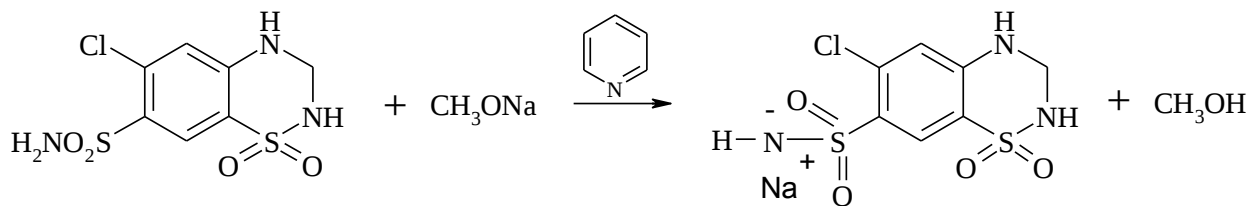
Избыток сульфата церия оттитровывают иодометрически:



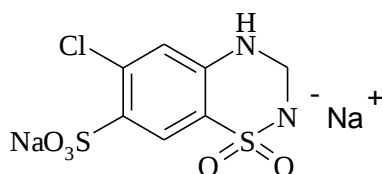
Выделившийся иод оттитровывают тиосульфатом натрия в присутствии индикатора - крахмала. В точке эквивалентности происходит изменение окраски от темно-синего до бесцветного.

2. Неводное титрование.

Метод титрования в среде неводных растворителей основан на наличии слабых кислотных свойств дихлотиазид (усиливающиеся в среде диметилформамида), которые обусловлены наличием в молекуле сульфамидной группы. Титрование ведётся 0,1 М раствором гидроксида калия в смеси бензол-пропанол (или метанолом натрия в среде пиридина или 1-бутиламина); индикатор раствор азофиолетового в бензоле:



Солевая форма может иметь следующий вид



Хранение

Дихлотиазид (гидрохлоротиазид) в присутствии влаги подвергается гидролизу, поэтому, хранят дихлотиазид по списку Б, в хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте.

Применение

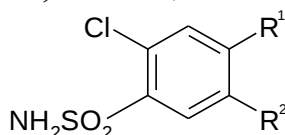
Дихлотиазид применяют как диуретик. Он высокоактивен при пероральном применении. Применяют при застойных явлениях, связанных с сердечно сосудистой недостаточностью, циррозах печени, предменструальных состояниях, сопровождающихся застойными явлениями. Быстро всасывается и диуретический эффект развивается быстро.

АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ БЕНЗОТИАДИАЗИНА

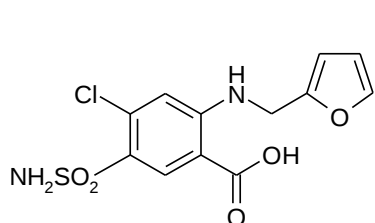
ПРОИЗВОДНЫЕ АМИДА

ХЛОРБЕНЗОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

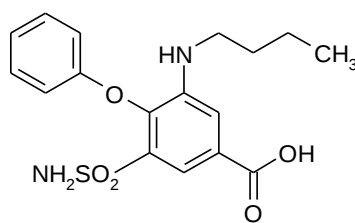
По химической структуре с производными бензотиадиазина сходны ряд лекарственных веществ в молекуле которых содержится амид *о*-хлорбензолсульфоновой кислоты, имеющих общую формулу:



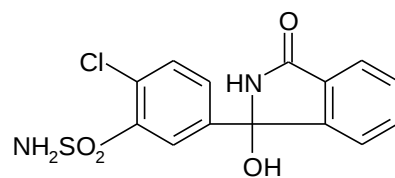
и проявляют активное диуретическое и гипертензивное действие. Наиболее широко из этой группы препаратов применяют фуросемид, буфенокс (буметанид) и оксодолин (хлортолидон).



Фуросемид



Буфенокс



Оксодолин

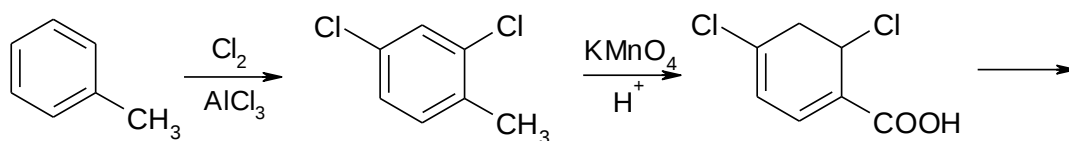
Фуросемид и оксодолин - белые (или со слабым кремовым оттенком) кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, трудно или мало в этаноле, легко растворимые в растворах гидроксида натрия. Буфенокс – белый аморфный или мелкоигльчатый порошок $T_{пл}$ 232 (с разложением). Практически не растворим в воде, легко растворим в растворах щелочей и умеренно в этаноле.

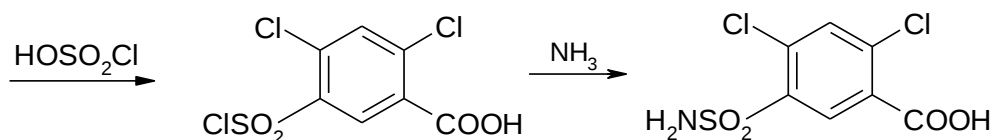
ПОЛУЧЕНИЕ

Фуросемид получают в три стадии.

1. Синтез 2,4-дихлор 5 сульфаниламида бензойной кислоты.

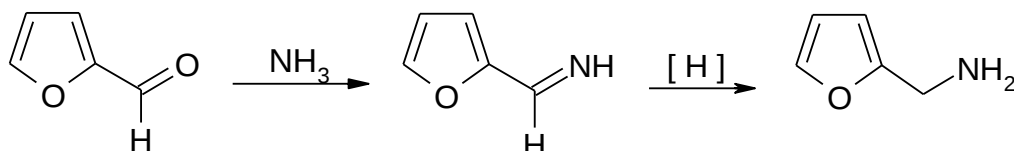
Исходным для синтеза является толуол, который хлорируется в присутствии кислоты Льюиса. Затем метильная группа окисляется перманганатом калия в кислой среде с образованием 2,4-дихлорбензойной кислоты. Полученный продукт обрабатывается последовательно хлорсульфоновой кислотой и аммиаком:





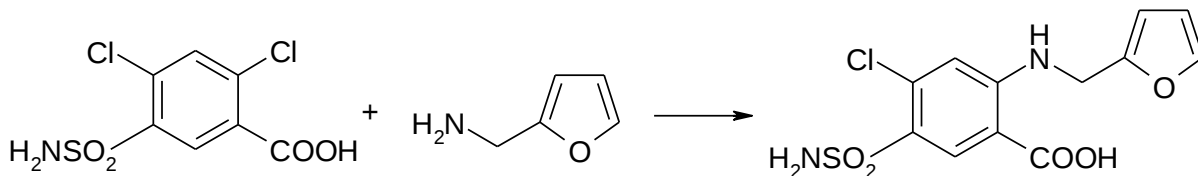
2. Синтез α -метиламинафурана.

Исходным для метиламинофурана является фурфурол, который конденсируется с аммиаком с образованием имина и затем восстанавливается:



3. Конденсация полученных веществ:

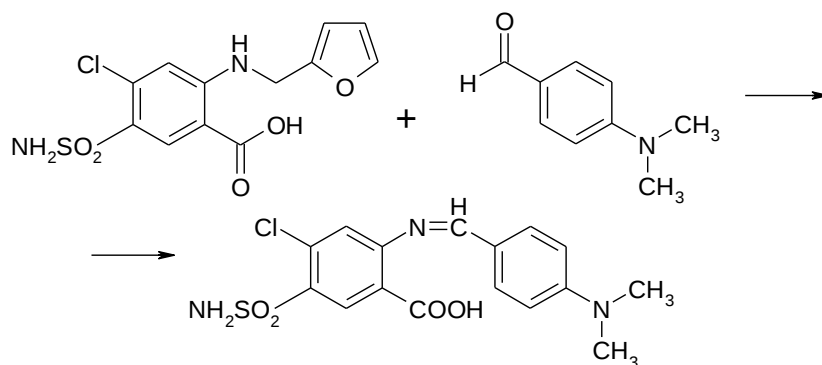
Фурфуриламмин и 2,4-дихлор 5 сульфаниламид бензойной кислоты сплавляют между собой при температуре 130 °С с образованием фурсемида:



ПОДЛИННОСТЬ

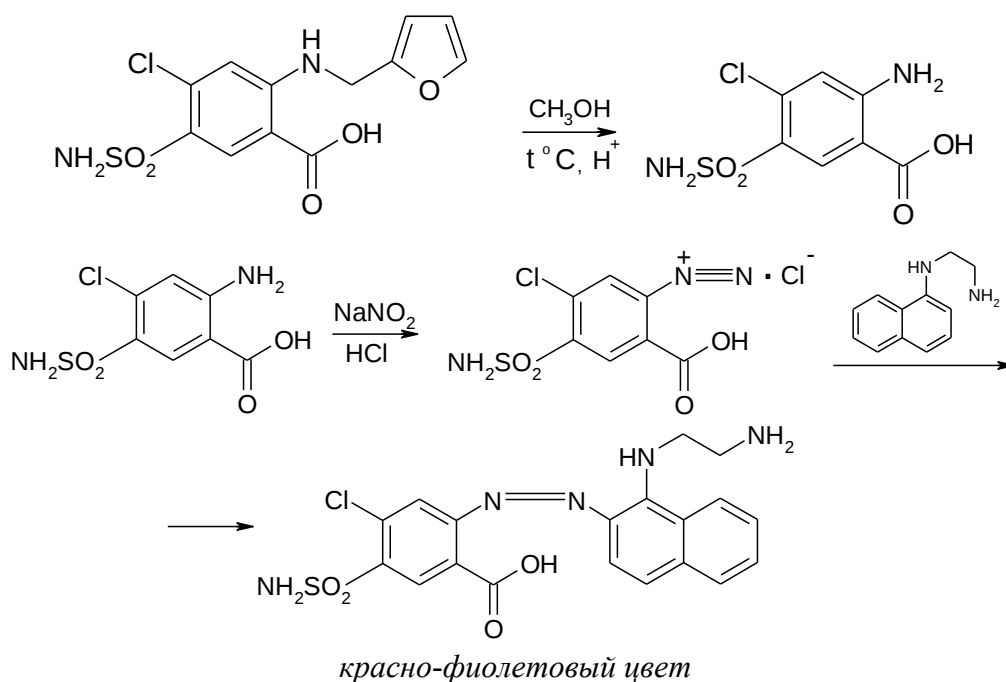
1. Образование основания Шиффа.

Раствор фурсемида в этаноле после добавления *n*-диметиламинобензальдегида приобретает зеленое окрашивание, переходящее в темно-красное:



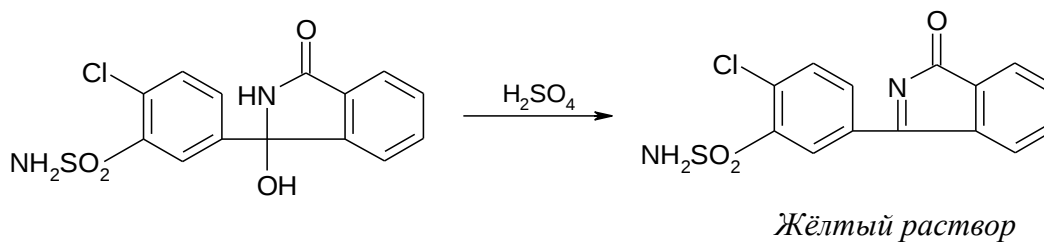
2. Образование азокрасителя.

Если раствор фурсемида в этаноле подвергнуть гидролизу при нагревании в кислой среде, то получившийся первичный ароматический амин можно продиазотировать и азосочетать с N-(1-нафтил)этилендиамином в щелочной среде. При этом образуется азокраситель красно-фиолетового цвета:

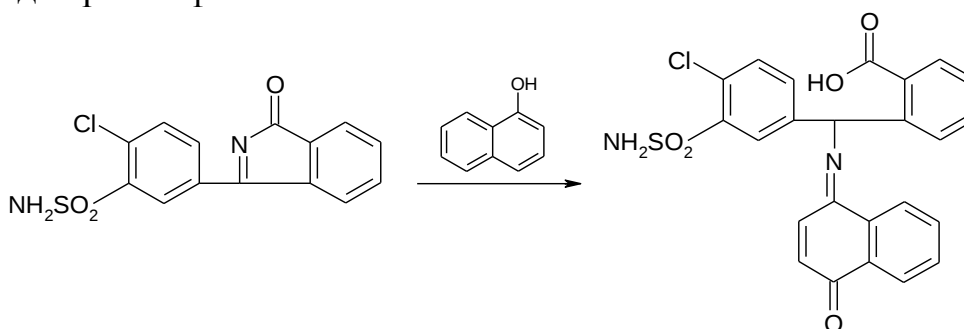


3. Цветная реакция оксодолина с серной кислотой.

Раствор оксодолина в серной кислоте имеет интенсивно-жёлтое окрашивание:

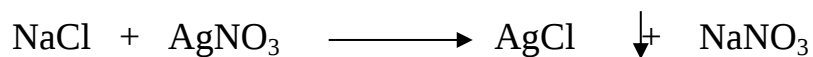


После нагревания на водяной бане и добавления α -нафтола цвет меняется до красно-фиолетового:

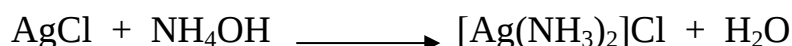


4. Определение ионизированного хлора.

После сжигания или сплавления со щёлочью навески препарата хлор ионизируется. Растворив продукты сгорания в воде можно определить ионизированный хлор взаимодействием с раствором нитрата серебра:

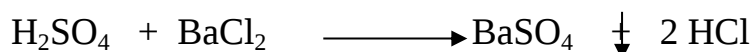


Белый осадок хлорида серебра нерастворим в азотной кислоте, но растворим в растворе аммиака:



5. Определение сульфат-иона.

Наличие атома серы во всех препаратах обнаруживают путём минерализации сульфат-иона после кипячения в азотной кислоте и осаждения его растворами солей бария:



6. Обнаружение аммиака.

При кипячении препаратов с раствором щёлочи выделяется аммиак. Его можно обнаружить по резкому запаху и по посинению мокрой красной лакмусовой бумаги.

7. Цветные реакции:

- Раствор фурсемида в этаноле после добавления диметиламино-бензальдегида приобретает зелёное окрашивание. Переходящее в темно-красное.
- Буметанид идентифицируют по фиолетовой флуоресценции 0,3% раствора в этаноле и по коричнево-красному окрашиванию, появляющемуся при нагревании на кипящей водяной бане с концентрированной азотной кислотой.
- Фармакопея США рекомендует для испытания подлинности буметанида метод ТСХ, основанный на сравнительной оценке хроматограмм с испытуемым и стандартным образцами в системе растворителей хлороформ-циклогексан-ледяная уксусная кислота-метанол (80:10:10:2,5).
- ФС рекомендует этот метод для определения посторонних органических примесей на пластинках Силуфол УФ-254 путем сравнения со свидетелем в системе н-бутанол-раствор аммиака. Детектируют в УФ-свете при 254 нм.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

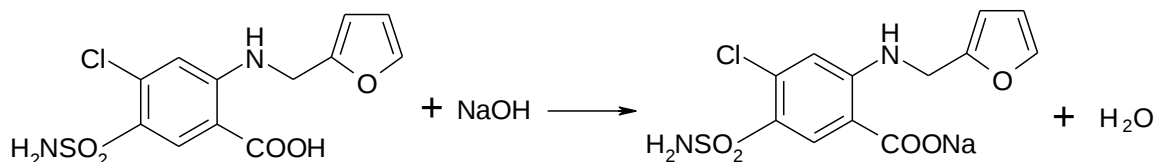
При испытании на чистоту в фурсемиде устанавливают наличие примеси первичных ароматических аминов (промежуточные продукты синтеза). Испытание основано образовании азокрасителя с N-(1-нафтил)этилендиамина гидрохлоридом в среде диметилформамида. Оптическая плотность не должна быть выше 0,15 (при длине волны 530 нм).

МФ рекомендует эти методики для определения содержания примеси 4-хлор-5-сульфамойлантраниловой кислоты.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

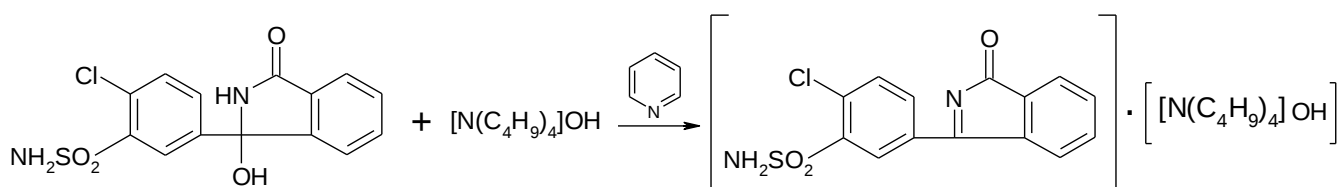
1. Кисотно-основное титрование.

Количественное определение фуросемида основано на его кислотных свойствах. Рабочим раствором является 0,1 М раствор гидроксида натрия. индикатор бромтимоловый синий. Титрование фуросемида ведётся в среде диметилформамида. Фуросемид титруется как одноосновная кислота:



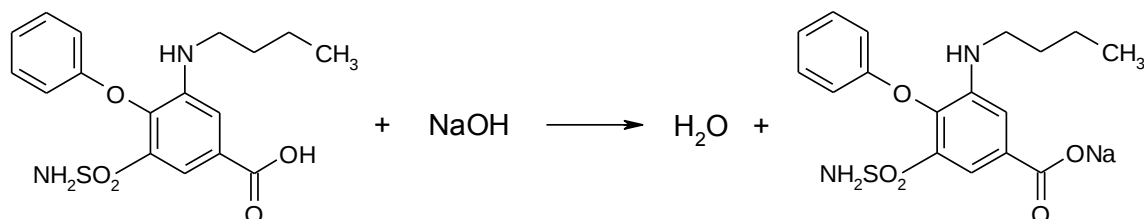
2. Неводное титрование.

Оксодолин определяют методом неводного титрования. В качестве растворителя берут пиридин; рабочим раствором является – гидроксид тетрабутиламмония. Точку эквивалентности определяют потенциометрически:



3. Метод нейтрализации

Буметанид титруют также, используя кислотные свойства его раствора в смеси ацетона с водой (20:10). Титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия (индикатор бромтимоловый синий). Определение может быть выполнено с использованием в качестве растворителя этанола и индикатора фенолового красного.



ПРИМЕНЕНИЕ

Фуросемид, буметанид и оксодолин применяют в качестве диуретиков при застойных явлениях, обусловленных сердечной недостаточностью в малом и большом круге кровообращения и при различных, в том числе тяжелых формах гипертензии, при циррозах печени, хронической и острой почечной недостаточности, отравлениях барбитуратами.

Хранят препараты в сухом, защищенном от света месте, в плотно укупоренной таре. Выпускают в таблетках по 0,05 г, а фуросемид в ампулах по 2 мл 1% раствора.