

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.
ГУРЕЕВА Е.С.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ МОРФИНА
ПО ДЕЙСТВИЮ
ПРОМЕДОЛ, ФЕНТАНИЛ, ИМОДИУМ

Занятие 11
VIII семестр

Дисциплина
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 11

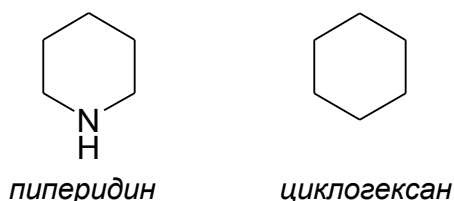
СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ МОРФИНА
ПО ДЕЙСТВИЮ
ПРОМЕДОЛ, ФЕНТАНИЛ, ИМОДИУМ

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Аналог морфина по действию – промедол. Получение, полный фармацевтический анализ.
2. Аналог морфина по действию – фентанил. Получение, полный фармацевтический анализ.
3. Аналог морфина по действию – имодиум (лоперамида гидрохлорид). Полный фармацевтический анализ.
4. Производные пиперидина и циклогексана – циклодол и трамал.

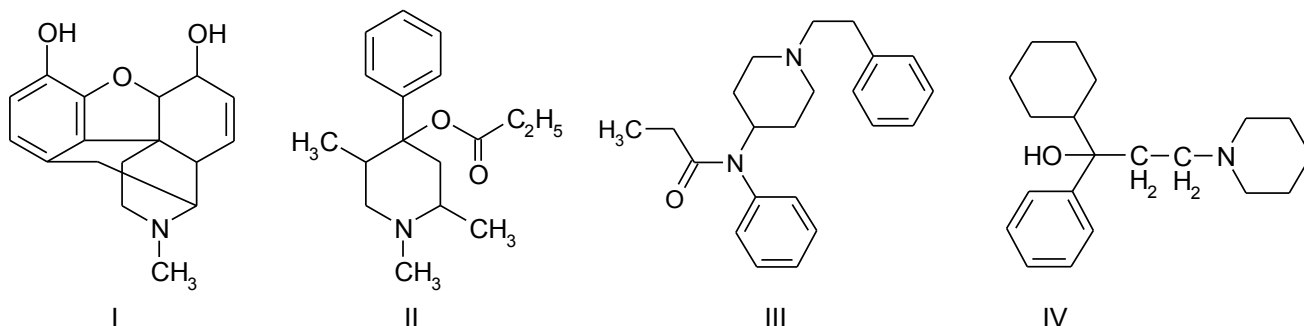
АНАЛОГИ МОРФИНА
ПО ДЕЙСТВИЮ:
ПРОМЕДОЛ, ФЕНТАНИЛ, ИМОДИУМ

Решение проблемы получения синтетических аналогов морфина, не вызывающих побочных эффектов, в частности пристрастия, осуществлялось среди различных групп органических соединений, в том числе производных пиперидина и циклогексана.



В результате проведения широких химических и фармакологических исследований было установлено, что ряд синтезированных соединений обладает анальгетической активностью, у других она отсутствовала. Весьма перспективными оказались производные пиперидина с общей формулой (II). Идея создания эффективных анальгезирующих средств в этой группе родилась в результате исследования химического строения фенантренизохинолиновой структуры морфина и других алкалоидов,

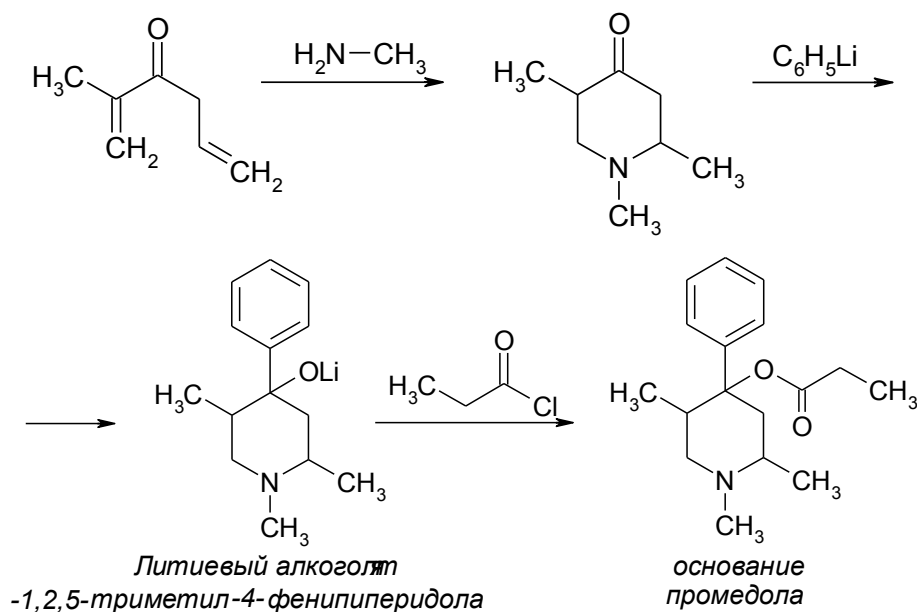
содержащихся в опиоиды. Общая формула анальгезирующих средств, производных пиперидина (II) (промедол), может быть рассмотрена как синтетический аналог фенил-М-метилпиперидиновой части молекулы морфина. Это особенно наглядно, если несколько видоизменить написание формулы морфина (I):



Высокоактивным (но не лишенным всех отрицательных эффектов морфина) среди производных оказался тримепиридина гидрохлорид (промедол) (II). Очень близок к нему по химической структуре и действию фентанил (III). Производные фенилциклогексилпропанола-1 (IV) оказались эффективными средствами для лечения паркинсонизма.

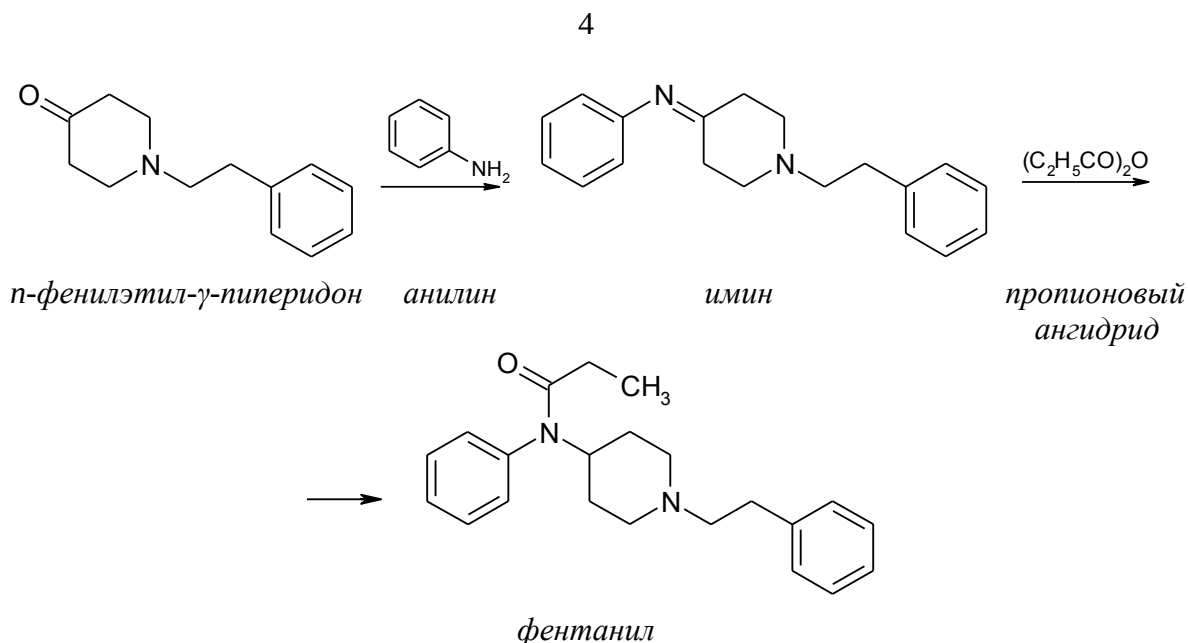
Получение промедола

Синтез аналогов морфина в ряду производных пиперидола был осуществлен И.Н. Назаровым с сотрудниками. Промедол получают из метилвинилаллилкетона по схеме:



Получение фентанила

Фентанил синтезируют восстановлением имина, получаемого конденсацией анилина с N-фенилэтил-γ-пиперидоном и последующим действием на него пропионовым ангидридом.



Физические свойства

Промедол - белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом. Легко растворимы в воде. В метаноле, этаноле, хлороформе растворим или легко растворим, практически нерастворимы в эфире.

Фентанил - белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде. В метаноле, этаноле, хлороформе растворим или легко растворим.

Подлинность

1. Инструментальные методы

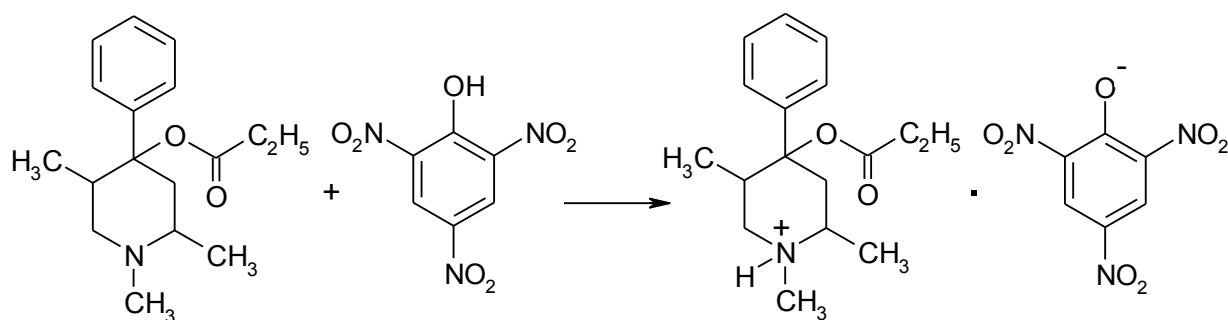
- Производных пиперидина и циклогексана устанавливают методами ИК- и УФ-спектрофотометрии. ИК-спектры снимают после прессования в таблетках с бромидом калия в области 4000-400 см⁻¹ и сравнивают со спектрами, приложенными к ФС, или со спектром стандартного образца, снятым в тех же условиях.
- Водный раствор промедола характеризуется в области 250-280 нм наличием максимума поглощения при 255 нм, а раствор в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты — трех максимумов при 251, 257 и 262 нм. Очень сходен с ним УФ-спектр фентанила в 0,03%-ном растворе лимонной кислоты — он должен иметь два максимума поглощения при 251 и 257 нм, перегиб при 262 нм.

2. Взаимодействие общеалкалоидных реактивов

Для испытания подлинности используются также цветные и осадительные реакции, основанные на наличии в молекулах третичного атома азота, хлороводородной кислоты, связанной с органическим основанием, и восстановительных свойств.

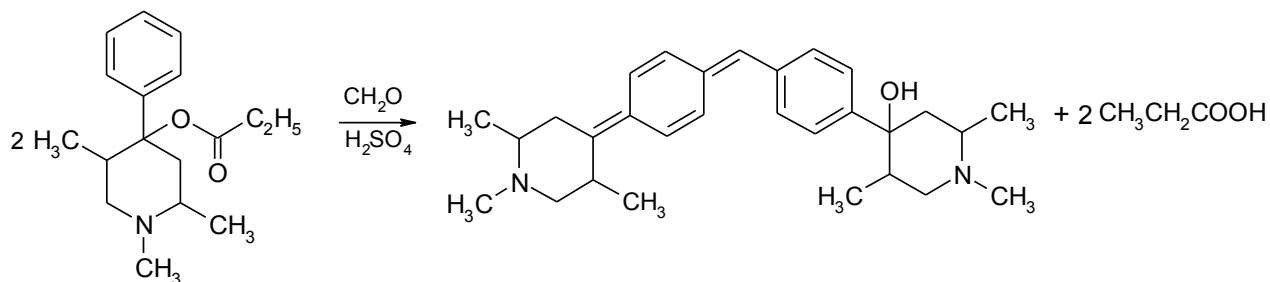
Промедол может быть идентифицирован с помощью *осадительных* (общеалкалоидных) реактивов. Промедол в водных растворах под действием насыщенного раствора пикриновой кислоты образуют желтые осадки

пикратов, с реактивом Майера (K_2HgI_4) – белые осадки, а с реактивом Фреде ($H_2SO_4 \cdot n MoO_3$) – розово-красные осадки (при нагревании).



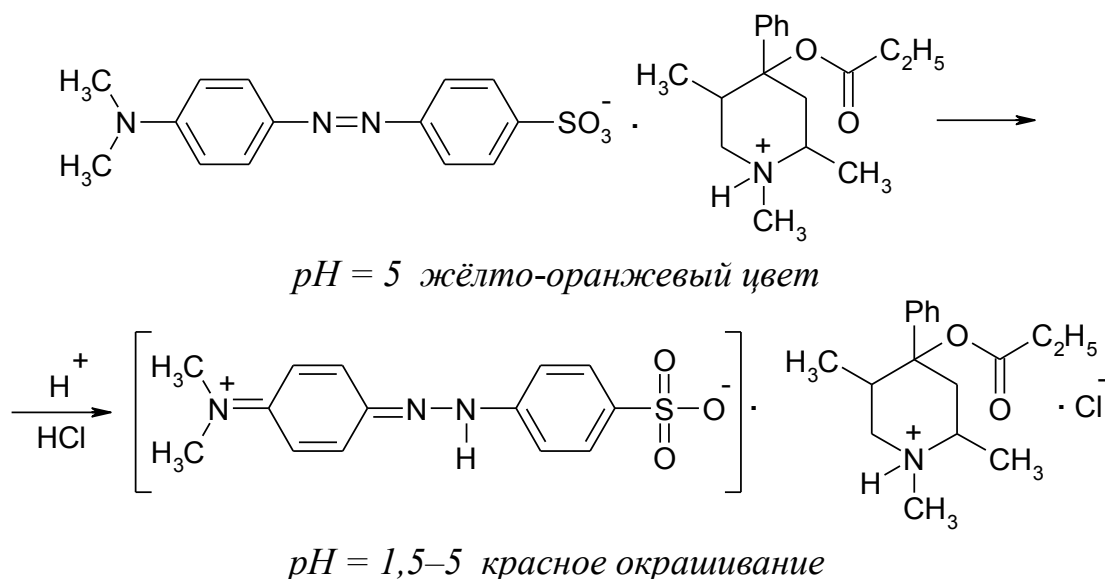
3. Образование ауринового красителя промедола с реактивом Марки

Для установления подлинности промедола используют цветную реакцию с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте. При осторожном добавлении этого реактива к раствору лекарственного вещества в хлороформе на границе слоев жидкостей появляется кольцо красного цвета. Если вместо раствора формальдегида взять 2%-ный раствор гексаметиленetetрамина, то он приобретает красное окрашивание. Появление окраски обусловлено окислительной конденсацией



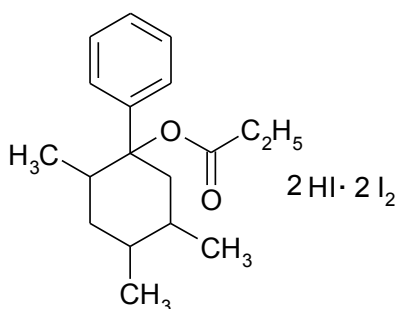
Цветные реакции

- При добавлении к нескольким крупинкам промедола 3-4 капель 1%-ного раствора кобальтинитрата натрия в концентрированной серной кислоте появляется вишневое окрашивание. Если в тех же условиях использовать раствор ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, то появляется зеленое окрашивание.
- Фентанил дает цветную реакцию с 1%-ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде; при нагревании на водяной бане смесь приобретает красно-фиолетовое окрашивание (наличие третичного атома азота).
- Хлороформное извлечение из фентанила при pH 5 (в присутствии метилового оранжевого) после добавления 5 мл 1 М раствора хлороводородной кислоты дает красноватое окрашивание. Установлено, что в интервале pH 1,5-5,0 фентанил образует ионный ассоциат фентанил-метилоранжевый, экстрагируемый хлороформом.



На этой основе разработана методика экстракционно-фотометрического определения фентанила в 0,005%-ном растворе.

4. Образование полииодидов



5. Обнаружение гидрохлоридов

Гидрохлориды органических оснований должны давать положительную реакцию на хлорид-ионы. (Реакцию писать).

Доброкачественность

Наличие посторонних примесей устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол 20 и методом ВЭЖХ, а содержание остаточных растворителей определяют методом ГЖХ. В промедоле допускается посторонних примесей не более 0,5%, устанавливаемых на пластинках «Сорбфил ПТСХ ВЭУФ» путем сравнения со свидетелем.

Количественное определение

1. Неводное титрование

Количественное определение производных пиперидина и циклогексана выполняют методом неводного титрования. Промедол определяют подобно другим гидрохлоридам органических оснований, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту в присутствии ацетата ртути (II). Растворителем при определении фентанила служит уксусный ангидрид.

Индикатором во всех случаях является кристаллический фиолетовый, титрантом – хлорная кислота. (Реакцию писать).

2. Аргентометрическое титрование

Гидрохлориды органических оснований определяются обратным аргентометрическим титрованием. (Химизм)

3. Йодометрическое титрование

Йодометрическим методом, основанным на осаждении полийодида, может быть определен промедол. (Химизм)

4. Экстракционно-фотометрическое определение

Спектрофотометрическая (255 нм) и унифицированная экстракционно-фотометрическая методика с использованием реактива метилового оранжевого (С.Н. Степанюк).

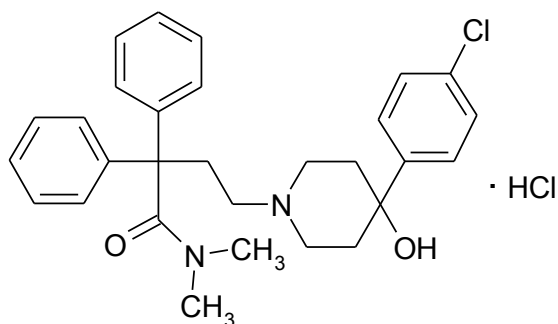
Хранение

Хранят промедол и фентанил по списку А, по правилам (РД 64-008-87), установленным для наркотических анальгетиков. Все указанные лекарственные вещества сохраняют в хорошо закупоренных банках, в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Работу с фентанилом следует проводить в изолированных помещениях под тягой, в резиновых перчатках. По окончании работы руки следует вымыть сначала подкисленной водой, затем водой.

Применение

Промедол применяют в качестве анальгезирующего (наркотического) средства как заменитель морфина внутрь по 0,025-0,05 г или подкожно по 1 мл 1-2%-ного раствора. Он хорошо переносим, но при длительном применении возможно привыкание (подобное морфинизму), поэтому отнесен к списку А. Фентанил оказывает сильное, но короткое анальгезирующее действие. Назначают его для снятия острых болей и для подготовки к наркозу. Вводят внутримышечно и внутривенно по 1-3 мл 0,005%-ного раствора фентанила цитрата.

ЛОПЕРАМИДА ГИДРОХЛОРИД (ИМОДИУМ)



Loperamide Hydrochloride

$C_{29}H_{33}ClN_2O_2$

Белый или желтоватый порошок. Т. пл. 225 °С (с разложением).

Подлинность

1. УФ-спектрофотометрия

УФ-спектр лоперамида гидрохлорида в области 250-300 нм должен быть идентичным стандартному образцу. Раствор лоперамида гидрохлорида в смеси изопропанола и хлороводородной кислоты имеет максимумы поглощения при длинах волн 253, 259, 265 и 273 нм.

2. Цветные реакции

Для испытания подлинности используются также цветные и осадительные реакции, основанные на наличии в молекулах

- третичного атома азота: под действием насыщенного раствора пикриновой кислоты образуются желтые осадки пикратов, с реактивом Майера (K_2HgI_4) – белые осадки, а с реактивом Фреде ($H_2SO_4 \cdot n MoO_3$) – розово-красные осадки (при нагревании).
- хлороводородной кислоты, связанной с органическим основанием.
- Гидрохлориды органических оснований должны давать положительную реакцию на хлорид-ионы.

Количественное определение

Наличие посторонних примесей устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол 20 и методом ВЭЖХ, а содержание остаточных растворителей определяют методом ГЖХ.

1. Неводное титрование

Количественное определение производных пиперидина и циклогексана выполняют методом неводного титрования. Лоперамида гидрохлориды определяют подобно другим гидрохлоридам органических оснований, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту в присутствии ацетата

ртути. Индикатором является кристаллический фиолетовый, титрантом – хорная кислота (0,1 моль/л). (Реакции писать).

По МФ Лоперамида гидрохлорид определяют с индикатором 1-нафтолбензеином.

2. Нейтрализация

Количественное определение лоперамида гидрохлорида выполняют также в водной среде методом нейтрализации с потенциометрическим установлением конечной точки титрования. Рабочий раствор – 0,1 Н раствор NaOH, индикатор – фенолфталеин. (Реакцию писать).

Хранение, применение

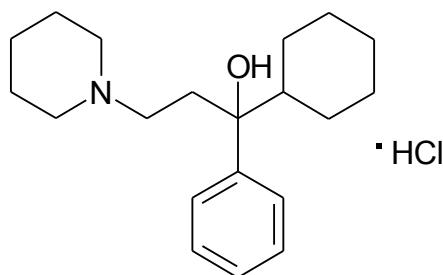
Лоперамида гидрохлорид хранят по списку Б, в хорошо укупоренных банках, в сухом защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Лоперамид — производное пиперидина, является опиоидным препаратом, применяющимся для лечения диареи, вызванной гастроэнтеритом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Назначают при острых и хронических поносах различного генеза в виде таблеток и капсул по 0,002 г или 0,002%-ного раствора для приема внутрь.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ЦИКЛОГЕКСАНА

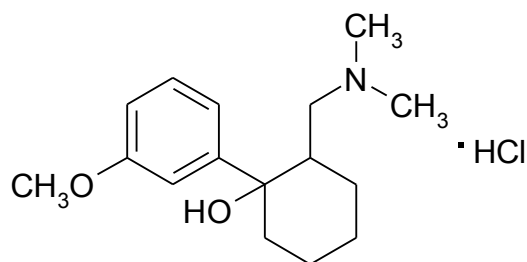
ЦИКЛОДОЛ



Trihexyphenidil Hydrochloride —
тригексифенидила гидрохлорид
(Циклодол)

1-фенил-1-циклогексил-3-(N-
пиперидино)-пропанола-1-
гидрохлорид

ТРАМАЛ



Tramadol Hydrochloride — трамадола
гидрохлорид
(Трамал)

транс-2-[(диметиламино)метил]-1-(м-
метоксифенил)циклогексанола
гидрохлорид

Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 249,5 °С (с разложением).

Циклодол является одним из основных синтетических холинолитических препаратов, применяемых для лечения болезни Паркинсона (дрожания и мышечной ригидности).

Впоследствии злоупотребления циклодолом развивается физическая и психическая зависимость, вероятны острые психозы, органические нарушения.

При паркинсонизме Циклодол, как и другие холиноблокирующие препараты, уменьшает тремор.

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 180-183 °С

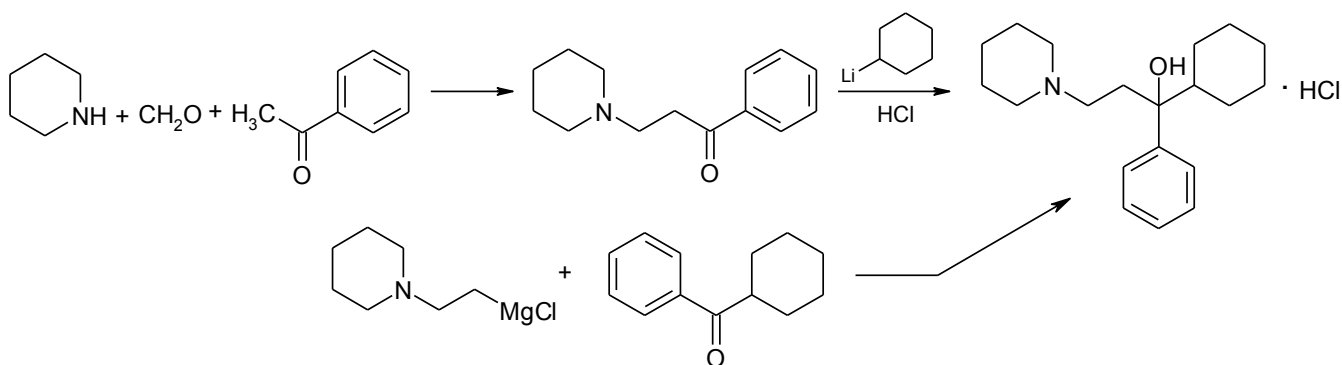
Препарат относится к списку №1 сильнодействующих веществ Постоянного комитета по контролю наркотиков МЗ РФ. Трамал - опиоидный синтетический анальгетик, аналог кодеина, обладающий центральным действием и действием на спинной мозг, усиливает действие седативных средств.

Назначают при болевом синдроме средней и сильной интенсивности различной этиологии (послеоперационный период, травмы, боли у онкологических больных).

Получение циклодола

Синтез циклодола осуществляют двумя путями:

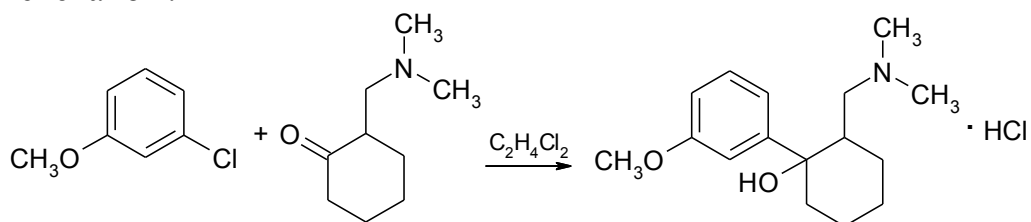
- конденсацией ацетофенона (I) с формальдегидом и пиперидином (II) по методу Манниха с последующим взаимодействием промежуточного аминокетона (III) с литийциклогексаном, либо
- реакцией Гриньяра между N-пиперидилэтил-магниихлоридом (IV) и бензоилциклогексаном (V):



Получение трамдола

Синтез трамадола осуществляют реакцией *мето*-галогенанизола, магния и 2-(диметиламинометил)циклогексанона в среде органического растворителя с донорными свойствами с выделением целевого продукта в виде основания или гидрхлоридной соли.

В качестве *мето*-галогенанизола используют *мето*-броманизол или *мето*-хлоранизол, а реакцию проводят с активацией магния 1, 2-дигалогенэтаном:



Подлинность производных пиперидина и циклогексана устанавливают методами ИК- и УФ-спектрофотометрии.

Для испытания подлинности используются также цветные и осадительные реакции, основанные на наличии в молекулах третичного атома азота, хлороводородной кислоты, связанной с органическим основанием.

Количественное определение производных пиперидина и циклогексана выполняют методом неводного титрования.

Гидрохлориды производных пиперидина и циклогексана определяют подобно другим гидрохлоридам органических оснований, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту в присутствии ацетата ртути (II). Трамадол и тригексифенидила гидрохлорид определяют в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:2). Индикатором во всех случаях является кристаллический фиолетовый, титрантом – хлорная кислота (0,1 моль/л).

Обратным аргентометрическим методом можно оттитровать солевые формы органических оснований (гидрохлориды).

Хранение лекарственных вещества Циклодол и Трамал сохраняют в хорошо укупоренных банках, в сухом защищенном от света месте, при комнатной температуре.