

# ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИПРОПАНОЛАМИНОВ (БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ) АНАПРИЛИН АТЕНОЛОЛ

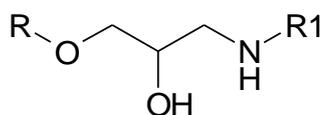
В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной причиной заболеваемости и смертности. В настоящее время в терапии ХСН применяют бета-адреноблокаторы

В результате направленного научного поиска по принципу «конструирования» лекарственных веществ, на основе данных о физиологической роли  $\beta$  - адренорецепторов был осуществлён синтез ряда соединений, блокирующие  $\beta$  - рецепторы организма посредством связывания с ними.

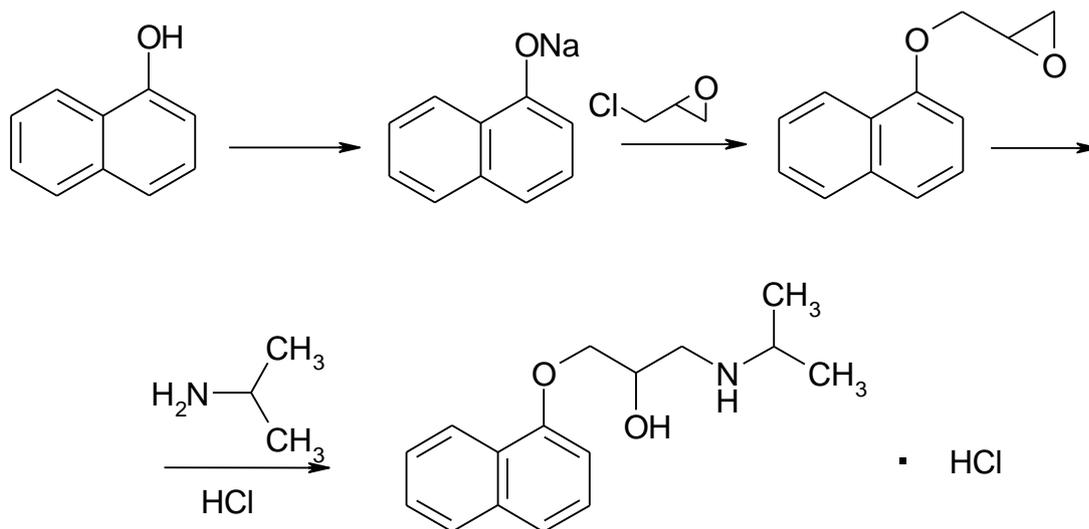
$\beta$  -адренорецепторы условно делят на два типа:  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . При блокаде  $\beta_1$ -адренорецепторов наблюдаются преимущественно кардиальные эффекты: уменьшается сила сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие), снижается ЧСС (отрицательное хронотропное действие), угнетается сердечная проводимость (отрицательное дромотропное действие). При блокаде  $\beta_2$ -адренорецепторов происходит повышение тонуса бронхов, тонуса матки беременной, тонуса артериол, и росту ОПСС. Существуют бета-адреноблокаторы неселективного (неизбирательного) действия, блокирующие оба подтипа рецепторов, и селективного (избирательного) действия, блокирующие только один подтип рецепторов.

В числе первых в 1964 году был синтезирован и быстро нашёл применение обладающий антигипертензивным и противоаритмическим действием избирательный  $\beta_1$ -адреноблокатор пропранолол (анаприлин). Затем были получены неизбирательные (окспренолол, пиндолол, надолол) и избирательные (атенолол, практолол, метопролол) адреноблокаторы. С точки зрения химического строения эти лекарственные вещества составляют группу замещённых гидроксипропаноламинов. Подобно фенилалкиламинам, они сходны между собой по химической структуре, т.к. все имеют в молекуле связанную простой эфирной связью ароматическую и алифатическую часть [9].

Производные замещённых гидроксипропаноламинов также характеризуются наличием в молекуле гидроксиаминопропанольной группы:

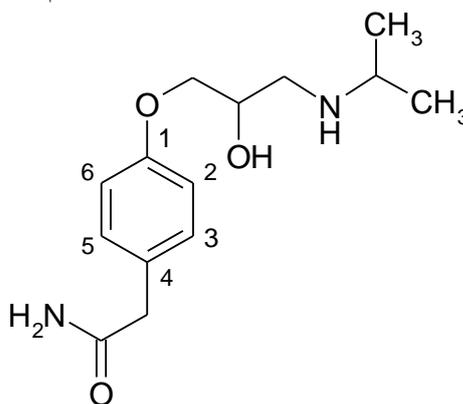


Из этой группы наиболее широко применяют пропранолола гидрохлорид (анаприлин), который синтезируют по схеме:



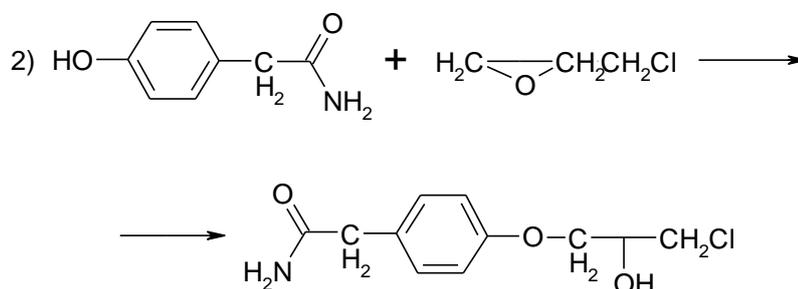
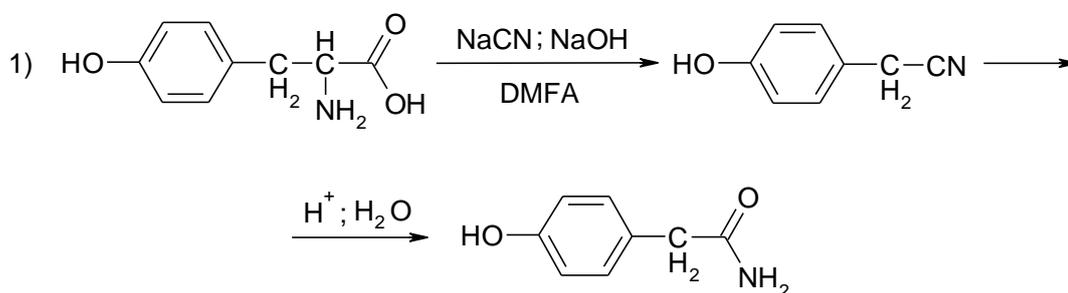
Водные растворы пропранолола гидрохлорида имеют опалесценцию, исчезающую при подкислении 2-3 каплями минеральной кислоты [2].

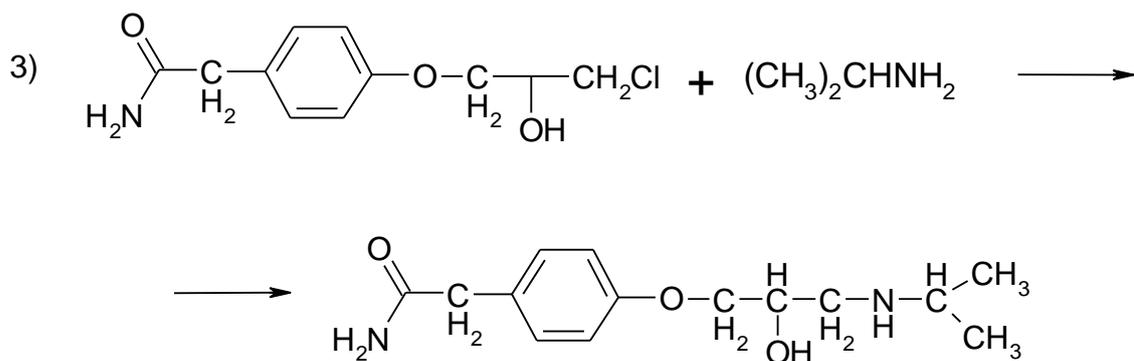
Атенолол отличается от анаприлина (пропранолола) радикалом по положению 4 фенольного кольца:



Является избирательным (кардиоселективным)  $\beta_1$ -адреноблокатором. Частичной симпатомиметической активностью не обладает [11].

Синтез его осуществляется в три стадии [10]:





Основными методами установления подлинности производных гидроксипропаноламинов являются ИК- и УФ-спектрофотометрия. ИК-спектры по полосам и интенсивности поглощения должны полностью совпадать со спектрами стандартных образцов или с прилагаемыми к нормативной документации рисунками спектров.

УФ-спектр раствора пропранолола гидрохлорида в метаноле должен иметь максимумы поглощения при 290, 306 и 319 нм, раствор атенолола в смеси этанол-0,01 М раствор хлороводородной кислоты - максимумы поглощения при 275 и 282 нм и минимумы - при 252 и 278 нм. Также идентификацию данных веществ проводят методом ВФЖХ (по времени удерживания).

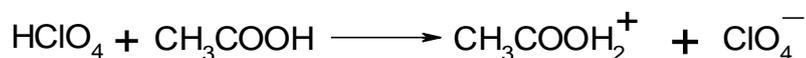
Подлинность пропранолола гидрохлорида можно подтвердить по температуре плавления основания пропранолола (от 92 до 97 градусов Цельсия). Основание осаждают гидроксидом натрия, извлекают эфиром и отгоняют эфир на водяной бане.

В рамках проверки доброкачественности растворы анаприлина и атенолола должны выдерживать испытание на прозрачность и цветность. Потеря в массе при высушивании должна быть не более 0,5 %.

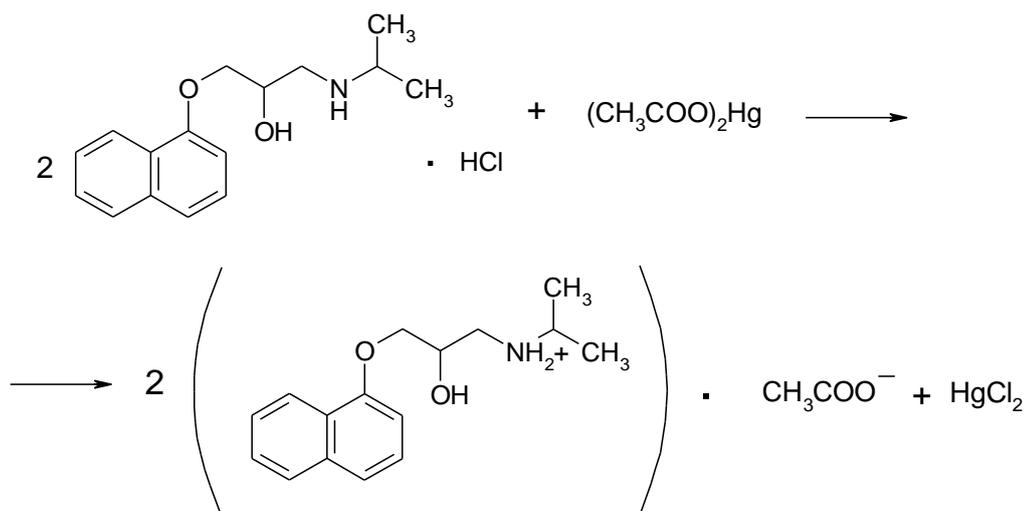
Посторонние примеси определяют методом ТСХ (тимолол, анаприлин) или ВЭЖХ (атенолол). Определяется количества примесей хлоридов, тяжёлых металлов и сульфатная зола. Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,5 %.

Так как растворы пропранолола и атенолола гидрохлорида дают положительную реакцию на хлориды, их количественное определение рационально проводить методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную кислоту, титранта - 0,1 М раствор хлорной кислоты и индикатор кристаллический фиолетовый. Так как вещества являются гидрохлоридами, их титруют в присутствии ртути. Конечную точку при титровании атенолола устанавливают визуально или потенциометрически со стеклянным индикаторным электродом [4].

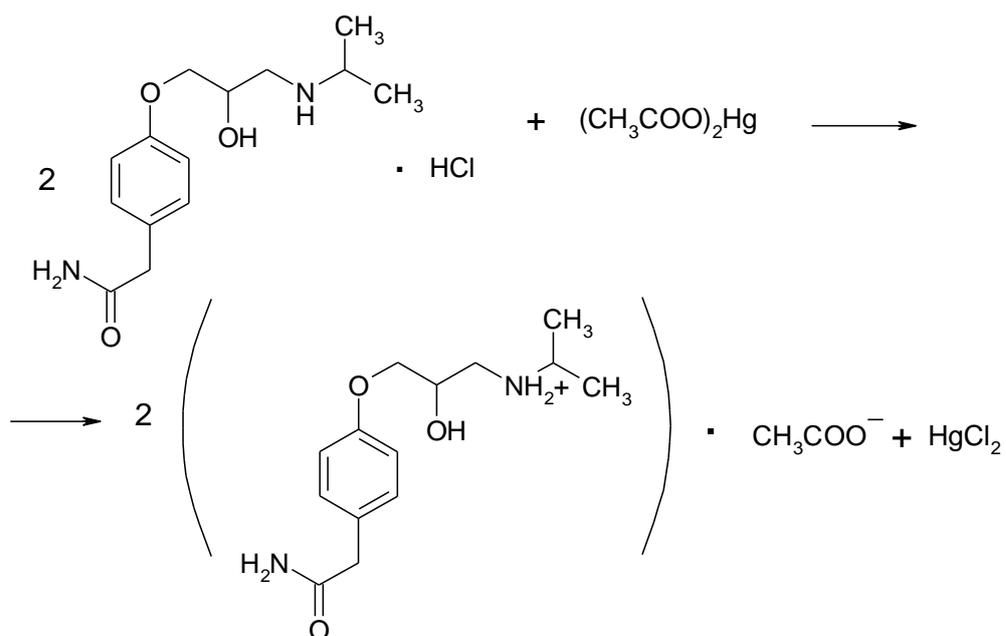
Неводное титрование для любого вещества проводится в четыре этапа [3]:  
1) Растворение 0,1 М раствор хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте:



2) Растворение пропранолола гидрохлорида в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата ртути (II):



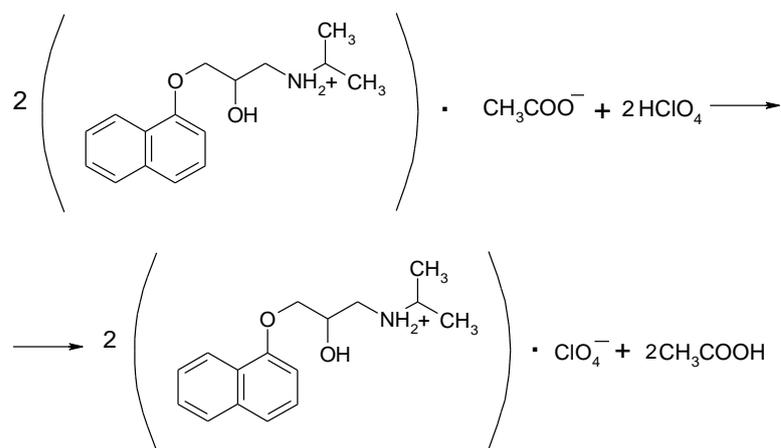
Растворение атенолола гидрохлорида в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата ртути (II):



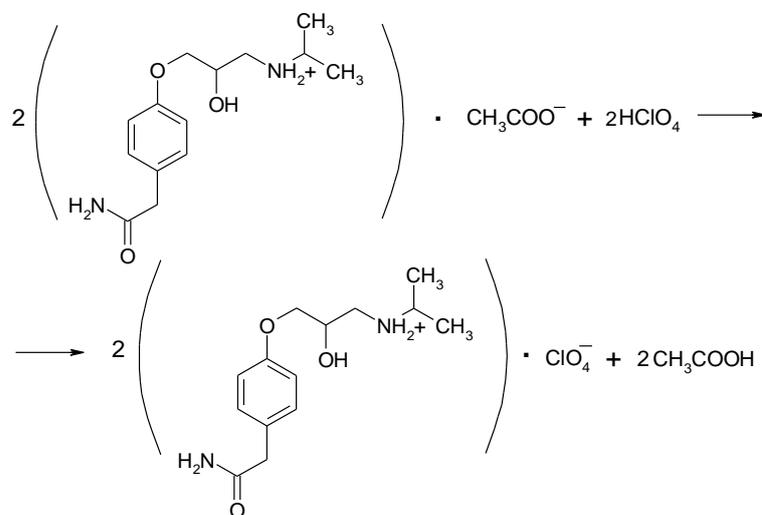
3) Взаимодействие ацетоний- и ацетат-ионов:



4) Взаимодействие протонированного амина анаприлина с хлорат-ионом:



Взаимодействие протонированного амина атенолола с хлорат-ионом:



Для количественного определения препаратов в лекарственных формах целесообразней использовать метод ВЭЖХ, оценивая содержание по площадям пиков исследуемого и стандартного растворов. Условия выполнения анализа имеют различия. Атенолол определяют, используя подвижную фазу гептансульфонат динатрийфосфат-дибутиламин (фосфорная кислота при pH<3). Детектирование осуществляют при длине волны в 226 нм.

## Список используемой литературы

1. А.П. Арзамасцев «Фармацевтическая химия» - Учебн. пособие - 3-е изд, испр – М: ГЭОТАР – МЕДИА, 2006г, 640с.
2. В.Г Беликов «Фармацевтическая химия» - В 2 ч: Учебн. пособие / - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2007 - с. 95-96
3. В.Г Беликов «Фармацевтическая химия» В 2 ч: Учебн. пособие - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2007 - с. 281-289
4. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина, 1986
5. Кукес В.Г., Стародубцев А. К. «Клиническая фармакология и фармакотерапия» - Учебн. пособие - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 640 с.
6. Мелентьева Г. А., Антонова Л. А. «Фармацевтическая химия» - Учебн. пособие - М.: Медицина, 1985. - 480 с., ил
7. Методич. пособие Карагандинского государственного медицинского университета кафедры фармацевтических дисциплин с курсом химии - 2011 г.
8. Основы аналитической химии. В 2 т. Т. 2 : учеб. для студ. учреждений высш. проф. образования / [Н.В. Алов и др.] ; под ред. Ю. А.Золотова. — 5-е изд., стер. — М. : Издательский центр «Академия», 2012. — 416 с.
9. Харкевич Л. А. «Фармакология» - Учебн. пособие, перераб., доп. и испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 736 с.: ил.
- 10.[Электронный ресурс] - [http://studopedia.ru/5\\_4791\\_sintez-atenolola.html](http://studopedia.ru/5_4791_sintez-atenolola.html)
- 11.[Электронный ресурс] - <https://ru.wikipedia.org/wiki/Атенолол>
- 12.[Электронный ресурс] - <https://ru.wikipedia.org/wiki/Изопреналин>
- 13.[Электронный ресурс] - <http://www.xumuk.ru/biologhim/124.html>