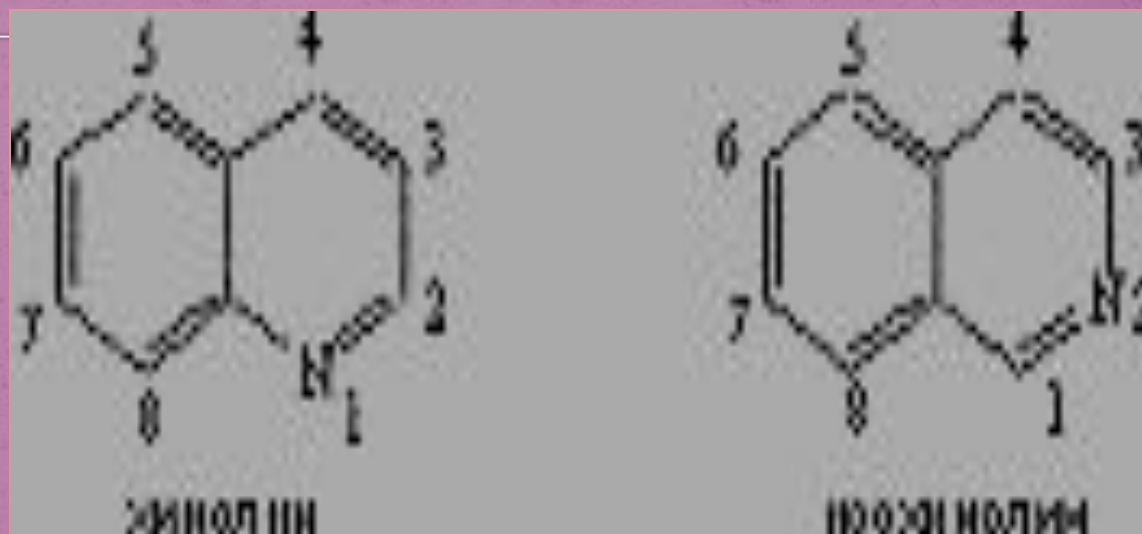


Производные хинолина и изохинолина



Производные хинолина

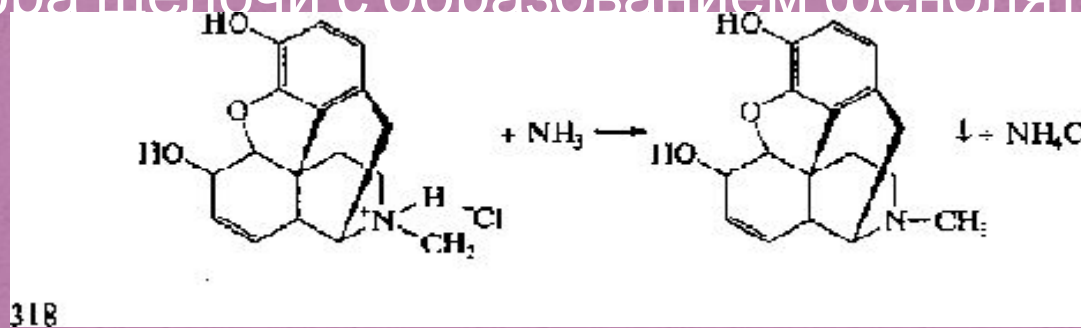
- Хинолин, или бензопиридин, обладает бактерицидным, антисептическим и жаропонижающим действием, но эти ценные свойства хинолина не могут использоваться в медицине ввиду его высокой токсичности. Однако введение различных заместителей в ядро хинолина снижает его токсичность. Известен целый ряд производных хинолина, которые применяются в медицине как лекарственные средства с различной физиологической активностью: производные 8-аминохинолина - плазмацид, хиниоцид и 4-аминохинолина - хингамин (противомалярийные средства); производные 4-хинолинкарбоновой кислоты - софаксин (местноанестезирующее средство); производные 8-оксихинолина - хинзоль, нитроксалин, энтеросептол и др. (антибактериальные, антисептические средства).
- 4-Аминохинолиновые препараты преимущественно иммунодепрессивного действия — основные представители средств длительного действия в ревматологии — были введены в ревматологическую практику в 1951 г. Пейджем.
- Механизм лечебного действия аминохинолиновых препаратов полностью не раскрыт. Клинический опыт показывает, что хинолиновые производные (хлорохин, гидроксихлорохин) проявляют свой лечебный эффект после длительного применения и не действуют на острые воспалительные реакции. Иммунодепрессивный эффект хлорохина (делагил) в процессе длительного лечения рассматривается как следствие общего антипролиферативного действия препарата со значительным угнетением иммунокомпетентных клеток.
- Множество новых эффектов обнаружено у хинолинов – фотопротективный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный, антимикробный, антипролиферативный, антиагрегационный, гиполипидемический и гипогликемический. Одним из возможных механизмов действия антималярийных препаратов является повышение pH цитоплазмы, что в свою очередь влияет на превращения антигенов в макрофагах. Кроме того, антималярийные препараты подавляют синтез интерлейкина (ИЛ-1), экспрессию ИЛ-2 рецепторов и индуцированное ИЛ-1 разрушение хряща. Другой стороной их действия является ослабление агрегации и адгезии тромбоцитов, что позволяет использовать их для профилактики послеоперационных эмболий и

- Впервые делагил был применен как эффективное антималярийное средство. В последние 20 лет его все шире используют в медицине, особенно в ревматологии. При этом главным общим показанием к его назначению служит наличие хронического аллергического воспалительного процесса, устойчивого к лечению обычными противовоспалительными средствами. Большим своеобразием хинолиновой терапии является очень медленное наступление лечебного эффекта и связанная с этим необходимость многомесячного приема препарата. Первые признаки улучшения обычно проявляются только через 3-6 недель после начала лечения, иногда позднее. Развитие максимального эффекта отмечается иногда лишь через 6-10 месяцев непрерывной терапии. Поэтому короткие курсы назначения делагила нерациональны.
- Делагил хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Стационарная концентрация в крови устанавливается через 10 дней регулярного приема, $T_{1/2}$ равен 6 сут. В неизмененном виде 70% хлорохина выделяется с мочой, небольшая часть препарата метаболизируется. Препарат накапливается в печени, селезенке, почках, легких, ЦНС, клетках крови.
- Основными лечебными дозами считаются 0,25 (1 таблетка) делагила и 0,3-0,4 (1,5-2 таблетки) плаквенила, принимаемые только после еды. Лишь в начале лечения (на 10-14-й день) некоторым больным (особенно с диффузными болезнями соединительной ткани) назначают более высокие дозы: 0,5-0,75 г делагила и 0,6-0,8 г плаквенила. Хинолиновые препараты рационально комбинировать с салицилатами, кортикостероидами.
- Несмотря на длительность лечения хинолиновыми препаратами, переносимость их хорошая. Наиболее частые побочные явления при приеме терапевтических доз препаратов — гастралгии, тошнота, кожные сыпи, зуд, реже головокружение и головные боли, похудение, изменение

- Наиболее серьезными осложнениями при лечении хинолиновыми препаратами являются сравнительно редко встречающиеся изменения глаз: отложение хлорохина в роговицу (исчезающие в течение нескольких месяцев после его отмены). Особенно опасны изменения в сетчатке, которые во многом зависят от повышенного связывания хинолиновых средств с меланином глаза, из-за чего защитная функция этого пигмента оказывается недостаточной. С целью профилактики подобных осложнений больные в процессе хинолиновой терапии должны получать консультацию окулиста 1 раз в 3-4 месяца. При первом появлении жалоб на нарушение зрения препарат отменяют. При своевременной отмене хинолиновых средств изменения глаз претерпевают обратное развитие.
- Рациональная тактика хинолинового лечения позволяет практически полностью избежать изменений глаз, поскольку такие осложнения развиваются почти исключительно у больных, принимающих сравнительно высокие дозы делагила (более 250 мг/сут) и плаквенила (более 400 мг/сут). Суточная доза в данном отношении больше значит, чем общая (курсовая) доза и длительность терапии. Поэтому среди больных, получающих делагил по 0,5 г/сут в течение 2 лет, осложнения встречаются гораздо чаще, чем среди принимавших этот препарат 5 лет по 0,25 г/сут. Переносимость плаквенила по сравнению с хлорохином несколько лучше.
- Абсолютных противопоказаний к назначению хинолиновых средств нет. Относительными противопоказаниями считаются

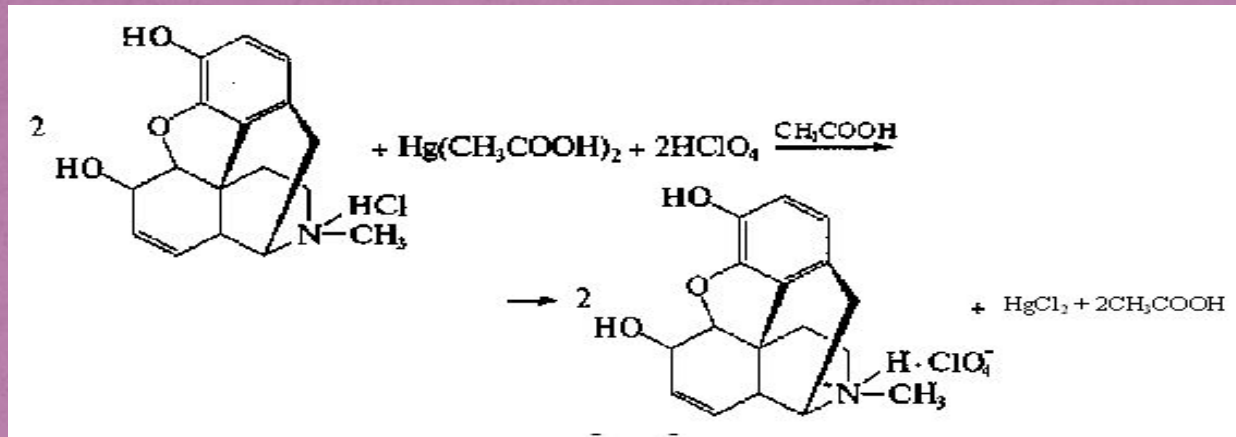
Производные изохинолина.

- Раствор морфина гидрохлорида может быть нейтрализован раствором аммиака. При этом в осадок выпадает морфин, который снова можно перевести в растворимую форму при добавлении избытка раствора щелочи с образованием фенолята:



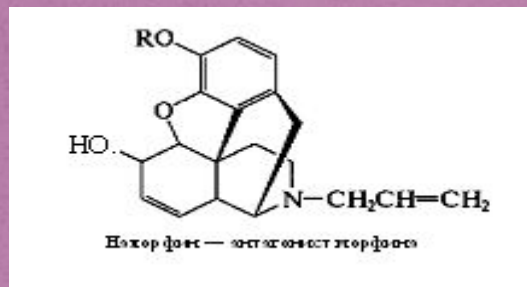
При взаимодействии с молибдатом аммония в присутствии концентрированной серной кислоты наблюдается фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем в зеленое.

Количественное определение. Содержание морфина гидрохлорида проводится кислотно-основным титрованием в неводных средах (см. разд. 1):



- **Применение.** Морфин гидрохлорид как сильное болеутоляющее средство применяется в послеоперационном периоде, для купирования болевых приступов при тяжелых заболеваниях (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда). Понижает возбудимость кашлевого центра. Вызывает побочный эффект, связанный с нарушением перистальтики кишечника (запоры). При повторном применении быстро развивается болезненное пристрастие (морфинизм). Возможность развития наркомании и угнетение дыхания — недостатки морфина.
- Назначают под кожу по 1 мл 1 % раствора и внутрь по 0,01 — 0,02 г.

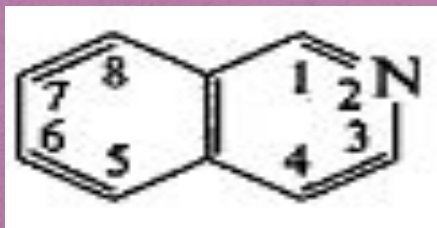
которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ...» (список № 2). Их хранят в соответствующих условиях, а отпуск осуществляется по специальным рецептурным бланкам. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 326 от 1997 г.) Длительный период времени ведутся работы по поиску веществ — антагонистов наркотических веществ. При отравлении морфином используют его антагонист налорфин, который отличается от морфина лишь заместителем при атоме азота. Налорфин снимает все эффекты морфина —



- эйфорию, тошноту, головокружение и восстанавливает нормальное дыхание.

Производные изохинолина

Изохинолин — изомер хинолина:



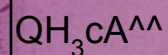
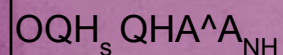
- Ядро изохинолина входит в состав изохинолиновых алкалоидов. К лекарственным веществам изохинолинового ряда (табл. 11.8), производным бензил-изохинолина, относятся гидрохлорид опиумного алкалоида папаверина и его синтетический аналог — дротаверин (но-шпа):

Производные изохинолина

Наименование (русское, английское, латинское). Химическая формула. Молекулярная масса. Применение в разных странах	Фармакологическая группа. Лекарственная форма. Условия хранения	Физико-химические свойства
1. * Папаверина гидрохлорид — Papaverine hydrochloride — Pa-paverini hydrochloridum 1 - [(3,4-Диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолин (в виде гидрохлорида) ОСНз $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_3\text{CO})-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{H}^+\text{Cl}^-$ с₂₀h₂₁no₄ на 375,71 ГФ, РЛС, ЕФ, БП, USP, МФ	Вазодилататор (сосудорасширяющее средство). Спазмолитик миотропный. Обладает спазмолитическим и гипотензивным действием. Применяется при спазмах гладких мышц органов брюшной полости (холециститах, колитах, спазмах мочевыводящих путей), бронхов (в сочетании с другими бронхолитическими средствами), спазмах периферических сосудов и сосудов головного мозга. Выпускается в таблетках по 0,04 г, в 2 % растворах в ампулах, свечах по 0,2 г; в составе комбинированных средств: «Папазол», «Никверин», «Андипал», «Бепасал», «Теоверин», «Папазол» и т.д. Хранение: по	Белый кристаллический порошок, горький на вкус. Умеренно растворим в воде (1:40) и мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе. Т_{пл} кристаллического гидрохлорида 225 °С

2. Дротаверин — Drotaverine — Drotaverinum

(Но-шпа — No-Spa) 1-[(3,4-Диэтоксифенил)мети-лен]-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (в виде гидрохлорида)

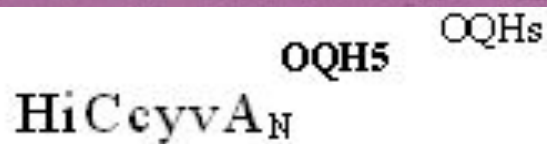


$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ 433,75 ГФ, РЛС

Вазодилататор (сосудорасширяющее средство). Спазмолитик миотропный. Спазмолитические свойства выражены сильнее, чем у папаверина.

Применяется при спазмах желудка и кишечника, спазматических запорах, приступах желчно-каменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Дротаверин вместе с никотиновой кислотой входит в состав комбинированного препарата «Никошпан», который обладает повышенным сосудорасширяющим эффектом. Выпускают таблетки по 0,04 г, 2 % раствор в ампулах по 2 мл. Хранение: по списку Б

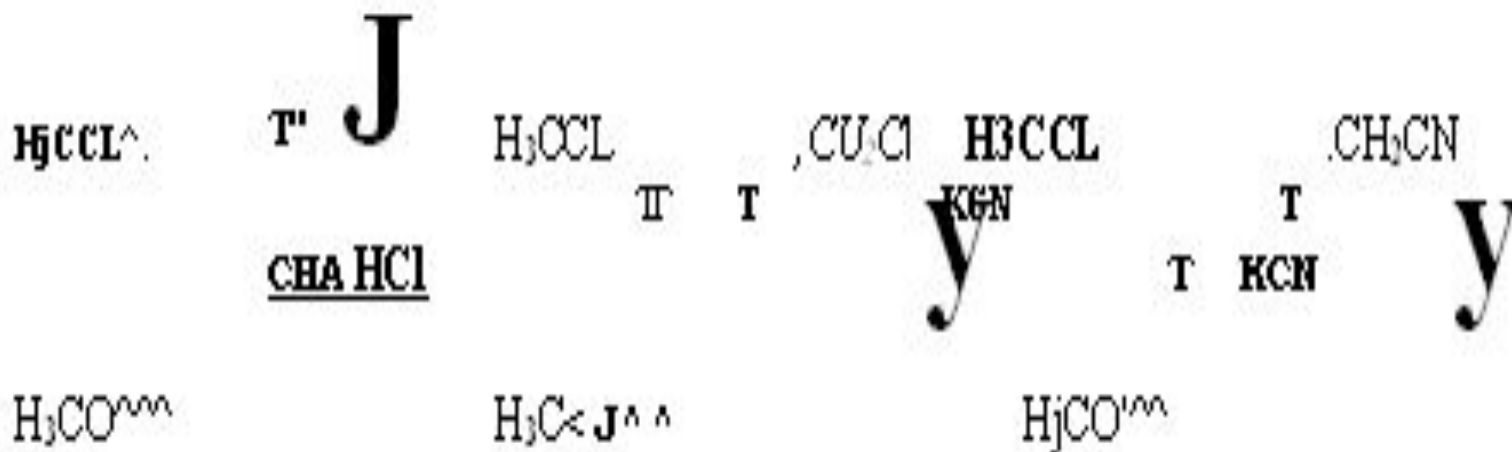
Зеленовато-желтый кристаллический порошок со слабым запахом. Растворим в воде и спирте



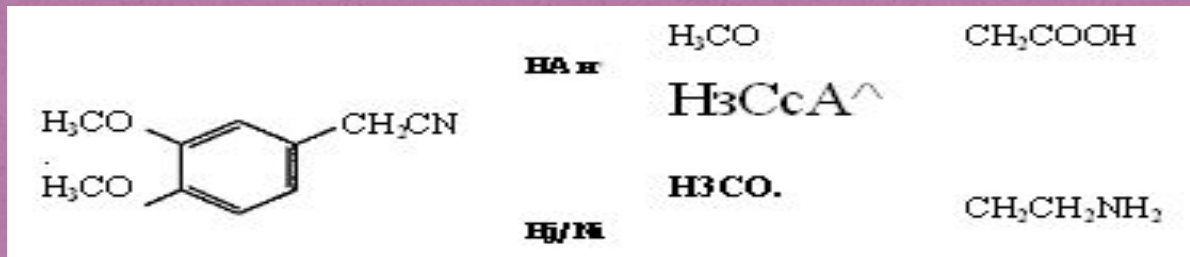
Папаверин

Дротаверин (но-шпа)

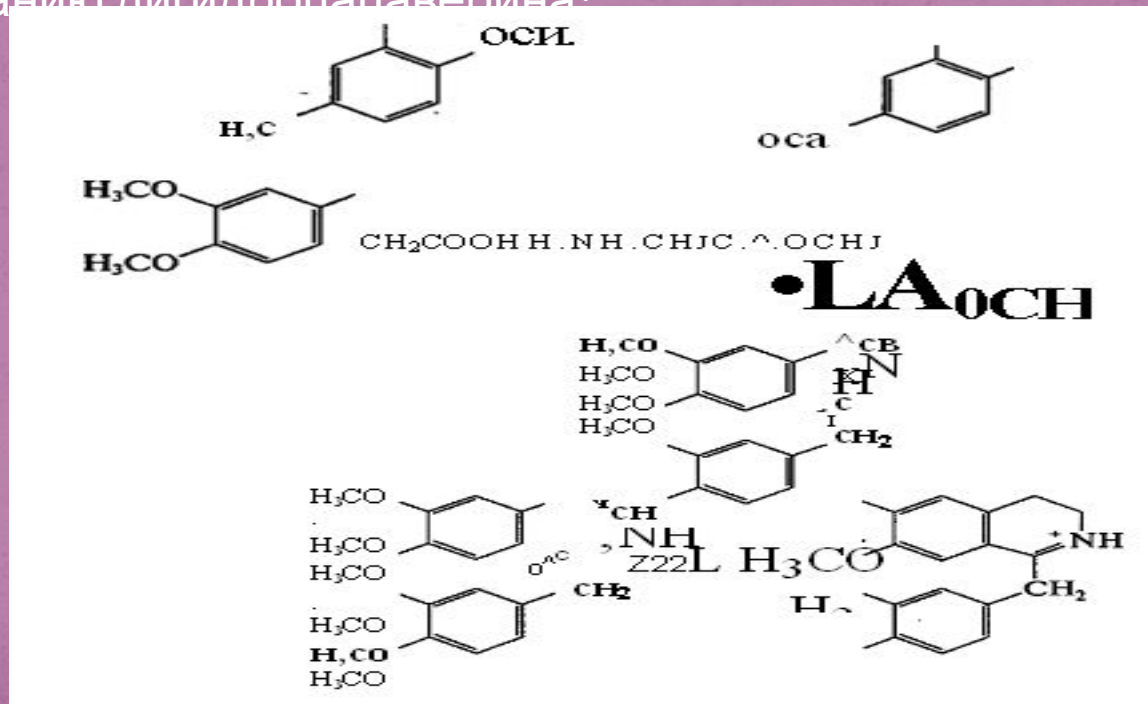
- Фармакопейным препаратом папаверина является его соль — папаверина гидрохлорид. Дротаверин (но-шпа) — это 3,4-дипицпроизводное папавери на, обладающее более выраженным и более продолжительным миотропным эффектом.
- Получение.** Папаверин был выделен в конце XIX в. из млечного сока незре лых плодов опийного мака (*Papaver somniferam*), где его содержание составля ет около 1 %. В настоящее время его получают исключительно синтетическим путем. Папаверин синтезируют, исходя из 1,2-диметоксибензола, который сна чала хлорметилируют, а затем превращают в арилацетонитрил (замещением атома хлора на



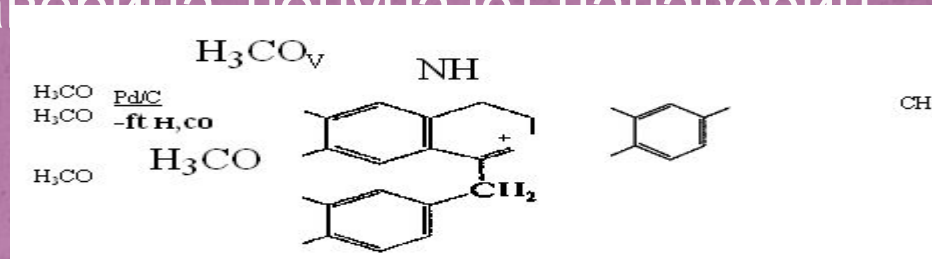
При гидролизе арилацетонитрила получают арилуксусную кислоту, а при гидрировании — арилэтиламин



- При нагревании арилэтиламина и арилуксусной кислоты образуется амид, циклизация которого под действием хлороксида фосфора приводит к образованию дигидропапаверина.

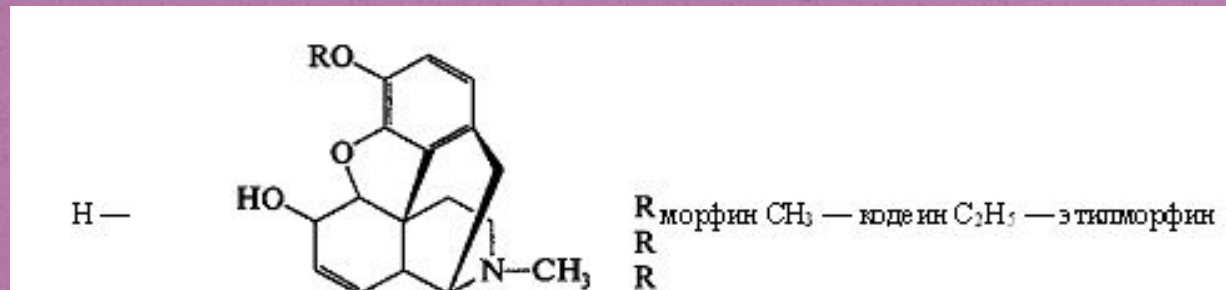


Осуществляя каталитическое дегидрирование дигидропапаверина, получают папаверин



- Несмотря на то что синтез папаверина включает семь стадий, экономически такой способ получения оказался более эффективным, чем выделение папаверина из природного источника с низким содержанием (около 1 %) алкалоида.
- Определение подлинности.** Для подтверждения подлинности ЛС после осаждения основания папаверина раствором ацетата натрия определяют $T_m = 145 - 147^\circ\text{C}$. В фильтрате подтверждают присутствие хлорид-ионов.
- Реакции подлинности препарата — это прежде всего реакции окисления метоксильных групп. При действии концентрированной азотной кислоты наблюдают желтое окрашивание, переходящее в оранжевое при нагревании. Реакция с концентрированной серной кислотой приводит к образованию продуктов окисления фиолетового цвета. При обработке бромной водой образуется осадок желтого цвета. При действии на папаверина гидрохлорид раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте (реактив Марки) окраска продукта изменяется из красной на желтую, а затем на ярко-оранжевую. Пикрат имеет $T_m - 186^\circ\text{C}$.
- Количественное определение.** Папаверина гидрохлорид определяют количественно методом кислотно-основного титрования в неводных средах. Широко применяется спектрофотометрический метод.
- Опиаты — производные изохинолина

Наркотические анальгетики, включающие морфин и близкие к нему алкалоиды и синтетические соединения, также рассматривают как производные изохинолина (фенантренизохинолины):



- Из приведенной структуры видно, что гидрированное производное изохинолина сконденсировано с фурановым и алкоксифенильным циклами. Такое циклическое соединение можно рассматривать как производное азабицикло-нонанов.
- Морфин и его производные проявляют основные свойства, поэтому образуют соли, применяемые как лекарственные средства: морфина гидрохлорид, кодеина фосфат (назначают детям старше 6 месяцев), этилморфина гидрохлорид (действие и применение близко к кодеину).
- Диацетилированное производное морфина — героин — сильный наркотик с мощным эйфорическим действием. Его использование запрещено законодательно во всех странах.
- Морфина гидрохлорид (*Morphini hydrochloridum*) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ $M = 375,85$
- Получение.** Впервые морфин и кодеин были выделены из опиума (высушенного сока незрелых семян мака снотворного *Papaver somniferum*) в начале XX в.
- Определение подлинности.** Присутствие фенольного гидроксида в молекуле морфина позволяет использовать для его идентификации реакции:
 - с реактивом Марки (пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое);
 - раствором хлорида железа (сине-фиолетовое окрашивание); солями диазония в щелочной среде (образование азокрасителя красного цвета)