**Производные фенотиазина**

Фенотиазин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из шестичленного гетероциклатиазина и двух ядер бензола:



тиазин фенотиазин

По химической структуре и характеру выраженного фармакологического действия производные фенотиазина можно разделить на две группы: 10-алкилпроизводные (обладают нейролептическим и противогистаминным действием) и 10-ацилпроизводные (обладают антиаритмическим действием).

К алкилпроизводным относятся хлорпромазин, левомепромазин, промазин, прометазин. К ацилпроизводным относятся морацизин и этацизин.

|  |  |
| --- | --- |
| **Хлорпромазин. Chlorpromazinum.** Аминазин    2-хлор-10-(3′-диметиламинопропил)фенотиазина гидрохлорид | Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок, слегка гигроскопичен,  темнеет на свету.  Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. |
| **Левомепромазин. Levomepromazinum.**Тизерцин    10-(3′-диметиламино-2′-метилпропил)-2-метокси-фенотиазина гидрохлорид | Белый или слегка зеленовато-желтый кристалли-ческий порошок без запаха, на свету темнеет.  Легко растворим в воде, растворим в спирте. |

**Получение**

Синтез состоит из 3 стадий:

1.Получение фенотиазинового ядра.

2. Синтез алкильного радикала.

3. Присоединение радикала к фенотиазиновому ядру (в положение 10):



основание хлорпромазина

**Подлинность**

*Химические свойства.* Производные фенотиазина очень легко окисляются с образованием окрашенных продуктов. Процессы окисления сложны и протекают по следующей схеме:



катион-радикал дикатион-радикал

окрашен окрашен



сульфоксид сульфон

бесцветный бесцветный

Окраска зависит от заместителя у С2 и не зависит от характера окислителя. Алкильные производные окисляются очень легко, особенно в растворах, ацильные производные окисляются труднее и обычно после кислотного гидролиза. В качестве окислителей применяются бромная вода, бромат или иодат калия в кислой среде, HNO3(к) /ГФ/, H2SO4(к), хлорид железа(III) и сульфат церия(IV) в кислой среде и др. окислители. Продукты окисления имеют оранжево-красный цвет.

Лекарственные вещества представляют собой соль слабого основания и сильной кислоты, водные растворы их подвергаются гидролизу, среда становится кислой из-за выделения ионов водорода. рН водных растворов составляет 3-4 (для алкилпроизводных) и 4-6 (для ацилпроизводных).

1. Из растворов солей производных фенотиазина выделяют основания под действием разбавленных растворов щелочей, карбонатов, аммиака:



Осадок основания отфильтровывают, промывают, сушат и определяют температуру плавления. В фильтрате открывают хлорид-ионы нитратом серебра. Непосредственно на препарат действовать раствором нитрата серебра нельзя, т.к. он будет окислять систему фенотиазина.

2. Как соли азотистых оснований ЛВ взимодействуют с общеалкалоидными реактивами: Вагнера-Бушарда I2⋅KI, Майера K2[HgI4], Драгендорфа K[BiI4], танином, пикриновой кислотой. Пикраты хорошо кристаллизуются и имеют определенную температуру плавления, что также используют для идентификации.

3. Реакции комплексообразования. ЛВ образуют окрашенные в красный цвет комплексные соли с ионами тяжелых металлов. С ионами палладия PdCl2 образуются комплексы синего цвета, которые используются как для качественного, так и для количественного определения лекарственных форм методом ФЭК.

4. Реакции осаждения. ЛВ образуют осадки белого цвета с KSCN, (NH4)2C2O4, K3[Fe(CN)6] и осадки красного цвета с нитропруссидом натрия.

5. Серу в гетероцикле открывают, сплавляя со смесью для спекания. К плаву после охлаждения добавляют воду и в фильтрате открывают сульфат-ионы хлоридом бария.

6. Отличить производные фенотиазина можно с помощью бромной воды по окрашиванию и осадку образующихся продуктов окисления.

7. Ковалентно связанный хлор в хлорпромазинеопределяют после осаждения основания раствором щелочи. Осадок основания промывают на фильтре водой до отрицательной реакции на хлорид-ион, затем основание хлорпромазина минерализуют и открывают хлорид-ион с помощью нитрата серебра.

8. Физико-химические методы.

**Испытания на чистоту**

Допустимое содержание посторонних примесей устанавливают методом ТСХ по количеству, расположению, размеру и интенсивности пятен на хроматограмме в сравнении со свидетелями.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах.

Хлорпромазин титруют хлорной кислотой в среде ацетона в присутствии ацетата ртути, индикатор – метиловый оранжевый в ацетоне, fэкв(хлорпромазина)=1, параллельно проводят контрольный опыт:



2. Алкалиметрия по остатку связанной хлороводородной кислоты. Титруют в присутствии органического растворителя (спирт:хлороформ 2:1) для извлечения органического основания, индикатор – фенолфталеин:

R⋅HCl + NaOH→ R + NaCl + H2O

**Аргентометрию применять нельзя, т.к. будет протекать окисление фенотиазиновой системы!**

3. Прямая цериметрия (основана на окислении фенотиазиновой системы):



При добавлении первых капель титранта появляется желтое окрашивание, титруют до обесцвечивания раствора, fэкв(ЛВ)=1/2,т.к. S0−2e→S2+, параллельно проводят контрольный опыт.

4. Спектрофотометрия, ВЭЖХ.

**Хранение**

Хранят с учетом их гигроскопичности и способности легко окисляться – в банках темного стекла, плотно закрытых пробками, залитых парафином, в сухом, защищенном от света месте.

Производные фенотиазина обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую оболочку, вызывая аллергические реакции, п/э работать с ними необходимо под тягой в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой (без мыла), слегка подкисленной, чтобы не допустить выделения на коже оснований фенотиазиновых производных.

**Применение**

Хлорпромазин и левомепромазин–нейролептические средства – назначают хлорпромазинпри психических заболеваниях внутрь (драже) по 25-50-100 мг, парентерально в виде 2,5% растворов.Левомепромазин выпускается в таблетках, драже по 25 мг, 2,5% раствор для инъекций.

|  |  |
| --- | --- |
| **Промазин. Promazinum.**Пропазин.    10-(3′-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид | Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.  Гигроскопичен.  Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте.  При стоянии на свету субстанция и ее растворы приобретают синевато-зеленую окраску |
| **Прометазин. Promethazinum.** Дипразин    10-(2′-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид | Белый кристаллический порошок.  Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. |
| **Трифлуоперазин. Trifluoperazinum.**  Трифтазин.    2-трифторметил-10-[3′-(1′-метилпиперазинил-4′)-пропил]-фенотиазинадигидрохлорид | Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. На свету темнеет.  Легко растворим в воде, растворим в спирте. |

**Получение промазина**

Синтез состоит из 3 стадий:

1.Получение фенотиазинового ядра.

2. Синтез алкильного радикала.

3. Присоединение радикала к фенотиазиновому ядру (в положение 10):



основание промазина

**Подлинность**

*Химические свойства,* реакции выделения оснований, с общеалкалоидными реактивами, комплексообразования, осаждения, обнаружения серы в гетероцикле (см хлорпромазин (реакции 1-5)).

6. Ковалентно связанный фтор:

6.1. Трифлуоперазинпрокаливают со смесью для спекания, остаток растворяют в воде и добавляют раствор хлорида кальция, появляется белая муть:



6.2. Трифлуоперазин сжигают в колбе с кислородом, поглощающий р-р – H2O2. Образуются фторид-ионы, которые обесцвечивают красный раствор роданида железа(III):



6HF + Fe(SCN)3→ H3[FeF6] + 3HSCN

обесцвечивание

7. ИК-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ.

**Испытания на чистоту**

Допустимое содержание посторонних примесей устанавливают методом ТСХ по количеству, расположению, размеру и интенсивности пятен на хроматограмме в сравнении со свидетелями.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах.

Например, промазин титруют хлорной кислотой в среде ацетона в присутствии ацетата ртути, индикатор – метиловый оранжевый в ацетоне, fэкв(хлорпромазина)=1, параллельно проводят контрольный опыт:



2. Алкалиметрия по остатку связанной хлороводородной кислоты. Титруют в присутствии органического растворителя (спирт:хлороформ 2:1) для извлечения органического основания, индикатор – фенолфталеин:

R⋅HCl + NaOH→ R + NaCl + H2O

**Аргентометрию применять нельзя, т.к. будет протекать окисление фенотиазиновой системы!**

3. Прямая цериметрия (основана на окислении фенотиазиновой системы):



При добавлении первых капель титрантапоявляется желтое окрашивание, титруют до обесцвечивания раствор, fэкв(ЛВ)=1/2,т.к. S0−2e→S2+, параллельно проводят контрольный опыт.

4. Спектрофотометрия, ВЭЖХ.

**Хранение**

Хранят по спискуБ, с учетом их гигроскопичности и способности легко окисляться – в банках темного стекла, плотно закрытых пробками, залитых парафином, в сухом, защищенном от света месте.

Производные фенотиазина обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую оболочку, вызывая аллергические реакции, п/э работать с ними необходимо под тягой в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой (без мыла), слегка подкисленной, чтобы не допустить выделения на коже оснований фенотиазиновых производных.

**Применение**

Промазин и трифлуоперазин– нейролептические средства. Трифлуоперазин обладает широким диапазоном действия – нейролептический эффект сочетается в препарате с умереным стимулирующим эффектом; при галлюцинациях оказывает снотворный эффект; оказывает сильный противорвотный эффект. Промазин выпускается в драже и таблетах по 25 и 50 мг, 2,5% раствор для инъекций. Трифлуоперазин – в таблетках по 1 мг, 5мг, 10 мг, 0,2% раствор для инъекций.

Прометазин–интигистаминное средство. Применяется при аллергических заболеваниях – крапивнице, аллергических ринитах и др. Выпускается в таблетках, драже по 25 мг и 50 мг, 2,5% раствор для инъекций.

|  |  |
| --- | --- |
| **Морацизин. Moracizinum.** Этмозин.    2-карбэтоксиамино-10-(3′-морфолилпропионил)-фенотиазина гидрохлорид | Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок.  Растворим в воде, умеренно растворим в спирте. |
| **Этацизин. Aethacizinum.**    2- карбэтоксиамино-10-(3′-диэтиламинопропионил)-фенотиазина гидрохлорид | Белый кристаллический порошок.  Медленно растворим в воде, растворим в спирте. |

**Получение этацизина**

Синтез состоит из 3 стадий:

1.Получение фенотиазинового ядра.

2. Присоединение к фенотиазиновому ядру (в положение 10)хлорангидридаβ-хлорпропионовой кислоты и последующее замещение атома хлора соответствующим радикалом:



**Подлинность**

*Химические свойства*, реакциивыделения оснований, собщеалкалоидными реактивами, комплексообразования, осаждения, обнаружения серы в гетероцикле (см хлорпромазин (реакции 1-5)).

6. Морацизин и этацизин имеют уретановую группировку\* и подвергаются гидролитическому разложению. Образующийся этанол открывают йодоформной пробой:



C2H5OH + 4I2  + 6NaOH → CH3I↓ + HCOONa + 5NaI + 5H2O

светло-желтый

\*уретановая группировка: 

7. Наличие амидной группировки при N10  позволяет провести гидроксамовую пробу:



красное окрашивание

**Испытания на чистоту**

Допустимое содержание посторонних примесей устанавливают методом ТСХ по количеству, расположению, размеру и интенсивности пятен на хроматограмме в сравнении со свидетелями.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах.

Морацизин и этацизин титруют хлорной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты, уксусного ангидрида и бензола (1:30:20), индикатор – кристаллический фиолетовый, fэкв(морацизина, этацизина)=1, параллельно проводят контрольный опыт:



2. Алкалиметрия по остатку связанной хлороводородной кислоты. Титруют в присутствии органического растворителя (спирт:хлороформ 2:1) для извлечения органического основания, индикатор – фенолфталеин:

R⋅HCl + NaOH→ R + NaCl + H2O

**Аргентометрию применять нельзя, т.к. будет протекать окисление фенотиазиновой системы!**

3. Прямая цериметрия (основана на окислении фенотиазиновой системы):



При добавлении первых капель титрантапоявляется желтое окрашивание, титруют до обесцвечивания раствор, fэкв(ЛВ)=1/2,т.к. S0−2e→S2+, параллельно проводят контрольный опыт.

4. Спектрофотометрия, ВЭЖХ.

**Хранение**

Хранят по спискуБ, с учетом их гигроскопичности и способности легко окисляться – в банках темного стекла, плотно закрытых пробками, залитых парафином, в сухом, защищенном от света месте.

Производные фенотиазина обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую оболочку, вызывая аллергические реакции, п/э работать с ними необходимо под тягой в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой (без мыла), слегка подкисленной, чтобы не допустить выделения на коже оснований фенотиазиновых производных.

**Применение**

Морацизин и этацизин – антиаритмические средства. Применяют при нарушениях сердечного ритма внутрь в таблетках по 100 мг (морацизин) и 50 мг (этацизин) или внутривенно 2,5% раствор. Растворы для инъекций производных фенотиазина стабилизируют, добавляя антиоксиданты: смесь натрия сульфата, натрия бисульфата, кислоты аскорбиновой.