МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ

ГОУ ВПО «СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МЕДИКО-БИОЛОГО-ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ, ФИЗИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСОЙ ХИМИИ

КУРСОВАЯ РАБОТА

«Планирование синтеза салазопиридазина»

Ставрополь 2011г.

Содержание

Введение

Глава 1. Общая характеристика сульфаниламидных препаратов (литературный обзор)

1.1 Предпосылки создания сульфаниламидных препаратов

1.2 Классификация сульфаниламидов

1.3 Антимикробная активность

1.4 Механизм действия

1.5 Резистентность

1.6 Фармакокинетика

1.7 Место в антимикробной терапии

1.8 Особенности применения

1.9 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

1.10 Побочные эффекты

## 1.11 Общий метод синтеза

## 1.12 Общие реакции подлинности

## 1.13 Общие методы количественного определения

## Глава 2. Салазопиридазин, Salazopyridazinum ( Salazodin)

2.1 Характеристика салазопиридазина как фармацевтического препарата, применяемого в медицинской практике

2.2 Планирование синтеза салазопиридазина

2.3 Синтез салазопиридазина

Заключение

Список литературы

Введение

В 1932 году Г. Домагк обнаружил в эксперименте эффективность красного красителя пронтозила при стрептококовой инфекции. Вскоре лечебное действие пронтозила при бактериальных заболеваниях было установлено у больных людей. Этим было положено начало «эры» химиотерапии бактериальных инфекций. До этого специфических средств для лечения этих инфекций не существовало. Попытки лечения инфекционных заболеваний синтетическими органическими соединениями, особенно красителями, делались раньше. В конце XIX века П. Эрлих наблюдал эффективность метиленового синего, трипанового красного и других красителей при спирохетозах, но при бактериальных инфекциях (при системном применении) лечебного эффекта не обнаруживалось, и создалось мнение о неперспективности поиска антибактериальных лекарственных средств (период «химиотерапевтического нигилизма»). Открытие Домагка рассеяло это мнение. Пронтозил оказался эффективным антибактериальным препаратом и быстро стал применяться в качестве лекарственного средства в разных странах. В России его начали производить под названием «красный стрептоцид».

В 1935 году было установлено, что пронтозил является, по существу, «пролекарством», а образующийся в организме основной его метаболит — сульфаниламид («белый стрептоцид») — действующим веществом. С тех пор пользоваться пронтозилом перестали и широкое применение при лечении различных бактериальных инфекций (пневмонии, ангины, рожистого воспаления, пиелита, цистита, раневых инфекций и др.) получил сульфаниламид (стрептоцид). В целях «улучшения» свойств сульфаниламида (повышения эффективности, удлинения срока действия, улучшения переносимости) вскоре стали «модифицировать» его молекулу. Были синтезированы сотни его производных, из которых многие оказались активными, а часть из них получила применение в качестве лекарственных средств.

В настоящее время наиболее известными препаратами этой группы являются сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфацил-натрий, этазол, сульфапиридазин, сульфален, мафенид, сульгин, фталазол и некоторые другие. Существенно важно, что разные препараты этой группы различаются по физико-химическим параметрам, по спектру антимикробного действия и, следовательно, по особенностям их лечебного применения. В связи с «улучшенными» свойствами некоторые препараты (сульфален, мафенид и др.) относят к сульфаниламидам «второго поколения».

В связи с разработкой новых, более эффективных и безопасных антимикробных ЛС, а также высоким уровнем резистентности к сульфаниламидам, их клиническое значение снизилось. Однако до сих пор ЛС этой группы применяют при некоторых бактериальных и протозойных инфекциях. К достоинствам сульфаниламидов относятся экономическая доступность и стабильность при хранении, в том числе в условиях жаркого климата. На основе сульфаниламидов разработаны препараты (азокраски) для лечения неспецифического язвенного колита и ревматоидного артрита.

Глава 1. Общая характеристика сульфаниламидных препаратов (литературный обзор)

1.1 Предпосылки создания сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламидные препараты (далее сульфаниламиды) являются производными n-аминобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты):



Общие формулы сульфаниламидов и их натриевых солей могут быть представлены:



Сульфаниламиды отличаются друг от друга по характеру радикалов R и R1. Большинство из них являются первичными ароматическими аминами (R1=H). Водород в амидной группе может быть замещен радикалами (R) алифатической или гетероциклической структуры.

Амид сульфаниловой кислоты, являющийся родоначальником этой группы лекарственных веществ, был впервые синтезирован в 1908 г. Гельмо. Однако его уникальные лечебные свойства были обнаружены лишь 27 лет спустя. В феврале 1935 г. в печати появилось сообщение венгерского ученого Домагка, которое открыло новую эру в химиотерапии. Домагк исследовал на мышах действие пронтозила, представляющего собой 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензол (красителя, полученного из амида сульфаниловой кислоты):



Эффект был поразительный. Все мыши, получившие предварительно по 10 смертельных доз культуры гемолитического стрептококка, после введения пронтозила остались живы, а все контрольные погибли. Работы Домагка положили начало широким исследованиям в области химиотерапевтического действия производных амида сульфаниловой кислоты. В конце 1935 г. работами супругов Трефуэль в Институте Пастера (Париж) было показано, что действие пронтозила обусловлено наличием в его молекуле амида сульфаниловой кислоты. Эта идея открыла путь для синтеза различных производных амида сульфаниловой кислоты и установления механизма их антибактериального действия.

В 1935 г. О.Ю. Магидсон и М.В. Рубцов (ВНИХФИ), И.Я. Постовский (Свердловский филиал ВНИХФИ) провели систематические исследования сульфаниламидных препаратов. Синтезировано более 80 соединений этого ряда и установлена связь между химической структурой и противомикробным действием. Было показано, что химиотерапевтическое действие этой группы соединений является частным случаем активности веществ с общей формулой:



где X — Н, арил, алкил, гетероцикл.

Замена NH2-группы в положении 4 другим радикалом (-СНз, -ОН, -CI, -COOH и др.) ведет к полной потере активности. Но активность сохраняется при наличии в положении 4 радикалов CONH-; R=N-; HO-NH-; (СНз)2N- и др., которые при гидролизе или других химических превращениях образуют свободную аминогруппу. Перемещение аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, а также введение дополнительных радикалов в бензольное ядро приводит к значительному снижению или полной потере активности сульфаниламидов.

При изучении влияния азогрупп на активность сульфаниламидов (вопреки утверждениям французских исследователей супругов Трефуэль) было доказано, что азогруппа в положении 4 придает этим соединениям более высокий терапевтический эффект по сравнению с аминогруппой. В последующие годы это нашло свое подтверждение в создании сульфаниламидов пролонгированного действия. Было также установлено, что химиотерапевтическое действие сульфаниламидов усиливается при введении кислотных остатков в аминогруппу и слабоосновных заместителей в сульфамидную часть молекулы. Замещение водорода в сульфамидной группе позволило получить соединения с пониженной токсичностью и различной степенью активности. Это явилось предпосылкой для синтеза многих производных амида сульфаниловой кислоты.

Проведенные теоретические исследования нашли свое практическое подтверждение. Уже через несколько месяцев после публикаций Домагка в нашей стране был разработан промышленный способ получения стрептоцида, а в последующие годы налажено производство других сульфаниламидов.

1.2 Классификация сульфаниламидов

Выделяют четыре основные группы сульфаниламидных препаратов (табл. 1).

■ Сульфаниламиды для системного применения (при бактериальных и протозойных инфекциях).

■ Сульфаниламиды для местного применения (при гнойных бактериальных инфекциях кожи и слизистых оболочек).

■ Сульфаниламиды, плохо всасывающиеся из кишечника (при острых бактериальных кишечных инфекциях).

■ Салазосульфаниламиды: применяются при неспецифическом язвенном колите и ревматоидном артрите, т.к. в результате их метаболизма в организме высвобождается сульфаниламидный компонент с антимикробной активностью.

С целью повышения активности сульфаниламидов разработаны комбинированные ЛС, включающие диаминопиримидины. В зависимости от скорости выведения из организма, сульфаниламиды подразделяются на четыре группы:

* короткого действия;
* средней продолжительности;
* длительного действия;
* сверхдлительного действия.

В каждую из групп входят ЛС с разным периодом полуэлиминации. В настоящее время системные сульфаниламиды короткого и среднего действия постепенно исключаются из номенклатуры. В клинической практике оправдано применение только ЛС длительного и сверхдлительного действия.

Таблица 1. Классификация сульфаниламидных лекарственных средств.



1.3 Антимикробная активность

## Сульфаниламиды обладают широким антимикробным спектром действия (табл. 2). Большинство сульфаниламидов влияет на грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы), грамположительные кокки (кроме энтерококков и зеленящего стрептококка) и нейссерии. Также активны в отношении возбудитетелей сибирской язвы, дифтерии, чумы, а также клебсиеллы, актиномицетов и некоторых других микроорганизмов. Сульфапиридазин и сульфамонометоксин дополнительно оказывают действие на хламидии, токсоплазмы, протей, нокардии и плазмодии малярии,а также при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Вторичная резистентность к микроорганизмам развивается достаточно быстро.

Таблица 2. Антимикробная активность сульфаниламидов



1.4 Механизм действия

По современным представлениям механизм антибактериального действия сульфаниламидов заключается в следующем. Они избирательно подавляют синтез дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот. Последняя необходима для синтеза ДНК и РНК. Микроорганизмы в своем развитии синтезируют фолиевую кислоту, которая контролирует биосинтез аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований. В химической структуре нормальной фолиевой кислоты содержится фрагмент n-аминобензойной кислоты. Однако в присутствии сульфаниламидов фермент, осуществляющий биосинтез фолиевой кислоты, вместо n-аминобензойной кислоты использует ее имитатор — антагонист (сульфаниламидный фрагмент). В результате микроорганизм вместо фолиевой синтезирует псевдофолиевую кислоту:



Указанные изменения в структуре блокируют образование нормальных метаболитов: дигидро- и тетрагидрофолиевых кислот. При этом нарушается синтез нуклеиновых кислот и клеточных белков, что и лежит в основе бактерицидного и бактериостатического действия сульфаниламидов. При подробном рассмотрении процесса уточняется, что для синтеза дигидрофолиевой кислоты микроорганизмы утилизируют п-аминобензойную кислоту (ПАБК), которая при взаимодействии с дигидроптероиновой кислотой образует дигидрофолиевую кислоту. Сульфаниламиды ингибируют активность дигидроптероатсинтетазы (синтетазы дигидрофолиевой кислоты) — фермента, который катализирует этот процесс. Благодаря структурному сходству (общий параминобензойный фрагмент в молекуле) сульфаниламиды избирательно конкурируют с ПАБК. Клетка начинает утилизировать сульфаниламиды вместо ПАБК, в результате чего нарушается синтез дигидрофолиевой кислоты и подавляется синтез тетрагидрофолиевой кислоты. Избыток ПАБК и структурно сходные с ней соединения и биосубстраты, содержащие ПАБК или высвобождающие ее в процессе гидролиза в организме (новокаин, метионин, пептон, пуриновые и пиримидиновые основания, фолиевая кислота, продукты распада белка, гнойное отделяемое), являются антагонистами сульфаниламидов и в соответствующих концентрациях способны в свою очередь ингибировать активность сульфаниламидов. Некоторые сульфаниламиды (например, сульфамонометоксин) могут частично ингибировать и редуктазу тетрагидрофолиевой кислоты, что повышает их антимикробную активность. Сульфаниламиды не действуют на клетки макроорганизма, так как последний не синтезирует дигидрофолиевую кислоту, а получает извне с пищей фолиевую кислоту, которая в печени восстанавливается в дигидрофолиевую.

Механизм действия серебряных солей сульфаниламидов связан в первую очередь с действием ионов серебра, которые высвобождаются в процессе диссоциации серебряной соли в раневом отделяемом. Ионы серебра не конкурируют с ПАБК и при местном применении оказывают прямое бактерицидное действие. В отличие от истинных сульфаниламидов, гнойное отделяемое не снижает активности серебряных солей сульфаниламидов. Мафенид имеет структурное сходство с сульфаниламидами, но отличается от них механизмом действия: ПАБК и продукты распада гнойного отделяемого не ингибируют действия ма-фенида. В применяемых концентрациях (10%) мафенид оказывает бактерицидное действие, что позволяет успешно применять препарат для местной терапии при гнойной инфекции.

1.5 Резистентность

У чувствительных микроорганизмов быстро развивается резистентность к сульфаниламидам. Это бывает связано:

■ со снижением чувствительности к сульфаниламидам ферментных систем бактерий, катализирующих синтез дигидрофолиевой кислоты;

■ с избыточной продукцией ПАБК или фермента, утилизирующего ПАБК в процессе синтеза фолатов;

■ с нарушением транспортных систем клеточной стенки бактерий, включая снижение проницаемости клеточной стенки для сульфаниламидов или феномен выброса.

Быстрота распространения устойчивых к сульфаниламидам клинических штаммов связана с механизмом плазмидной передачи резистентности.

1.6 Фармакокинетика

Сульфаниламиды системного действия хорошо всасываются при приеме внутрь (биодоступность в пределах 70—100%),имеют большой объем распределения, хорошо проникают в ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма, обеспечивая концентрации, близкие или превышающие сывороточные, проходят через гистогематические барьеры (гема-то-энцефалический, плацентарный).

Сульфаниламиды в разной степени связываются белками плазмы, иногда до 80— 90% и более.

Все сульфаниламиды биотрансформируются в печени с образованием неактивных метаболитов — в основном ацетильных производных или глюкуронидов (соединение с глюкуроновой кислотой); кроме того, в незначительных количествах образуются другие метаболиты. В зависимости от скорости ацетилирования сульфаниламидов пациенты разделяются на быстрые и медленные ацетиляторы.

Препараты системного действия выводятся в основном путем почечной экскреции, частично с желчью и фекалиями. Плохо растворимые сульфаниламиды обеспечивают очень высокие концентрации в содержимом кишечника (более 1000 мг/кг) и выводятся в основном с фекалиями.

Сульфаниламиды системного действия различаются по длительности циркуляции в организме, которая определяется величиной реабсорбции препаратов в почечных канальцах. По скорости выведения различают четыре группы сульфаниламидов.

■ Группа I: ЛС короткого действия, практически не подвергаются обратному всасыванию, Т1/2 в крови составляет менее 10 ч. Частота приема — 4—6 раз в сутки.

■ Группа II: ЛС средней длительности действия, реабсорбируются примерно на 50%, Т1/2 в крови — 10—24 ч. Частота приема — 2 раза в сутки (по специальным показаниям — 3—4 раза в сутки).

■ Группа III: ЛС длительного действия, реабсорбируются в еще большей степени, Т1/2 в крови — 24—48 ч. Частота приема — 1 (иногда 2) раз в сутки.

■ Группа IV: ЛС сверхдлительного действия, реабсорбируются на 90% и более, Т1/2 в крови — 65—120 (иногда до 200) ч. Частота приема — 1 раз в сутки или 1 раз в неделю.

Группы II, III, IV составляют депо-сульфаниламиды. В каждой из них есть препараты как системного, так и местного действия. Продленное действие депо-сульфаниламидов не связано с введением в лекарственную форму какого-либо депонирующего компонента — растворимые формы ЛС для парентерального введения в этом отношении не отличаются от нерастворимых, вводимых перорально.

Таблица 3. Фармакокинетика сульфаниламидов

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЛС | Т1/2, ч | СВ, % | ВМ,% (ч) | Растворимость в липидах, % | Ацетилирование, % в крови в моче | |
| Сульфадиазин | 17 (10—14) | 17—56 | 42—55 (24) | 26,4 | 5—15 | 15—46 |
| Сульфадиметоксин | 41 (25—67) | 90—99 | 50 (48) | 78,7 | 5—15 | 10—25 |
| Сульфадимидин | 7 (4—14) | 75—86 | 27—37 (24) |  | 15—50 | 40—80 |
| Сульфадоксин | 120 (78—200) | 90 | 33 (8 сут) | 60—80 | 5—10 | 30—60 |
| Сульфален | 65 (51—77) | 33—48 | 12,7 (24) | 60—80 | < 1 | 45—77 |
| Сульфаметоксазол | 10 (8—13) | 66 | 50 (24) | 20,5 | 15 | 56—58 |
| Сульфамонометоксин | 30 | 65—92 | 50 (48—72) |  | 5 | 50 |
| Сульфаниламид | 10 (9—11) | 12—14 | 7 | 10,5 | 10—20 | 25—30 |
| Сульфапиридазин | 35 (19—55) | 73—90 | 43—50 (48) | 70,4 | 2—25 | 21—74 |
| Сульфатиазол | 3—4 | 55 |  | 15,6 | 20 | 25 |
| Сульфацетамид | 8 (6—12) | 15—22 | 75—90 (24) | 2,0 | 10 | 30 |
| Сульфаэтидиол | 7 (5—10) | 95 | 75—90 (48) | 6,2 | 5—10 | 5—15 |

Все сульфаниламиды (в наибольшей степени — короткой и средней длительности действия) подвергаются ацетилированию в слизистой оболочке ЖКТ, печени и почках. В результате образуются метаболиты (ацетильные производные), которые в кислой среде кристаллизуются и выпадают в осадок, раздражая слизистую оболочку кишечника и повреждая эпителий канальцев почек, что может привести к закупорке канальцев. Для уменьшения кристаллизации метаболитов данные ЛС следует запивать щелочным питьем.

Кроме того, все сульфаниламиды (в наибольшей степени — длительного и сверхдлительного действия) подвергаются процессу глюкуронидации в печени. Эти метаболиты в кислой среде в осадок не выпадают. Метаболизм сульфаниламидов в печени может нарушать глюкуронидацию других лекарств и эндогенных веществ (например, билирубина).

Экскреция сульфаниламидов короткой и средней продолжительности действия в неизмененной и ацетилированной форме осуществляется главным образом почками за счет клубочковой фильтрации. При клиренсе эндогенного креатинина менее 20 мл/мин эти ЛС применять нельзя. Сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия почти полностью реабсорби-руются в почках, что является основной причиной их длительного нахождения в плазме крови. Экскреция сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия осуществляется главным образом печенью, в значительно меньшей степени — почками. При этом сульфален, сульфапиридазин и сульфадиметоксин в достаточно большой концентрации находятся в желчи в активном состоянии.

1.7 Место в антимикробной терапии

Показания:

■ Инфекции желчевыводящих путей (сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфален) — только при невозможности применения других ЛС.

■ Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (ЛС длительного и сверхдлительного действия) — только при невозможности применения других ЛС.

■ Хламидийные инфекции, токсоплазмоз, инфекции, вызванные нокардиями и плазмодиями малярии (сульфапиридазин, сульфамонометоксин, сульфален). ЛС, предназначенные для лечения кишечных инфекций, применяют при колиэнтерите и колите.

Салазосульфаниламиды применяют при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона (сульфасалазин, салазодиметоксин, салазопиридазин), а также при ревматоидном артрите.

В настоящее время клиническое значение сульфаниламидов в монотерапии ограничено, это связано с бактериостатическим типом действия, приобретенной резистентностью клинических штаммов бактерий и частотой нежелательных реакций, а для ЛС короткого действия — с необходимостью применять высокие дозы 4—6 раз в сутки.

Сульфаниламиды системного действия в настоящее время следует рассматривать как ЛС второго ряда, когда по тем или иным причинам невозможно назначить более эффективные препараты. Депо-сульфаниламиды удобны для применения (1 или 2 раза в сутки, в низких дозах) и могут использоваться при легких или среднетяжелых формах бактериальных заболеваний практически при любой локализации инфекции.

Препараты серебряных солей сульфаниламидов (сульфатиазол серебра, сульфадиазин серебра) и мафенид высокоэффективны при местном применении и показаны для лечения различных форм гнойной инфекции. Менее эффективны при местном применении мазевые формы сульфаниламидов системного действия (в частности на вазелиновой основе).

В офтальмологической практике при бактериальных конъюнктивитах применяются растворы натриевых солей сульфаниламидов короткого действия (сульфацетамид натрия) или пленки с депо-препаратом (сульфаметоксипиридазин натрия). Салазосульфаниламиды показаны при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, ревматоидном артрите. Основное терапевтическое значение при этих заболеваниях имеет 5-аминосалициловая кислота, высвобождающаяся в процессе восстановительного расщепления салазосульфаниламидов. Сульфаниламиды частично дополняют ее действие, оказывая антимикробное и противовоспалительное действие.

Противопоказания:

■ Гиперчувствительность.

■ Заболевания кроветворной системы.

■ Нарушения функции почек, печени.

■ Заболевания щитовидной железы.

■ Беременность.

■ Кормление грудью.

■ Ранний детский возраст (до 3 мес).

1.8 Особенности применения

Беременность

ЛС проходят плацентарный барьер. Все сульфаниламиды по классификации FDA относятся к категории С и не рекомендуются для применения у беременных; на поздних сроках беременности могут вызвать у плода ядерную желтуху, поэтому не рекомендуется их применение и во время родов.

Кормление грудью

ЛС хорошо проникают в грудное молоко и могут вызвать у детей раннего возраста ядерную желтуху, а в случае дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы — гемолитическую анемию. При применении сульфаниламидов грудное вскармливание следует прекратить.

Педиатрия

ЛС противопоказаны детям до 3 мес. Риск побочных реакций у новорожденных и детей раннего возраста связан с вытеснением из связывания с белками плазмы билирубина, который может вызвать ядерную желтуху. Риск ядерной желтухи у новорожденных объясняется еще и тем, что концентрация ЛС в крови может быть повышена, т.к. ферментные системы печени еще не полностью сформированы.

Гериатрия

У пациентов пожилого возраста необходимо учитывать функциональную недостаточность почек и печени, что может повысить риск побочных реакций, особенно кожных и гематологических.

Нарушение функции почек

Замедляется выведение не только исходного сульфаниламидного препарата, но и его метаболитов, повышается риск побочных реакций, возможно развитие интерстициального нефрита и некроза почечных канальцев. При почечнокаменной болезни повышается риск развития кристаллурии, связанной с сульфаниламидным ЛС.

Нефротоксичность может проявиться при использовании сульфаниламидов короткой продолжительности действия (кроме уросульфана, так как он не подвергается ацетилированию).

Нарушение функции печени

Нарушается метаболизм сульфаниламидов, что может привести к повышению концентрации ЛС в крови и к побочным реакциям, связанным с передозировкой депо-сульфаниламидов.

Аллергические реакции

Аллергия к сульфаниламидам носит перекрестный характер в пределах данного класса веществ и родственных по структуре ЛС — фуросемида, тиазидных диуретиков, ингибиторов карбоангидразы, производных сульфанилмочевины. В группу риска входят также пациенты с различными аллергическими реакциями в анамнезе.

Заболевания кроветворной системы

Метгемоглобинемия чаще всего возникает у детей первого года жизни. При этом осложнении снижается кислородная емкость крови (возникает гипоксия, метаболический ацидоз).

Метгемоглобинемия и гемолитическая анемия могут возникнуть у пациентов с врожденными формами энзимопатий (дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы), особенно при одновременном приеме сульфаниламидов с некоторыми другими препаратами — парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, фурадонином, фуразолидоном, викасолом, хинидином).

Нарушения сердечно-сосудистой системы

С осторожностью следует назначать сульфаниламиды пациентам с декомпенсацией сердечной деятельности (нарушение выведения ЛС).

1.9 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами:

Нежелательные сочетания:

■ Антагонисты сульфаниламидов.

■ Аскорбиновая кислота (высокие дозы).

■ Гемато-, гепато- и нефротоксичные ЛС.

■ НПВП, метотрексат, непрямые антикоагулянты, синтетические антидиабетические средства.

■ Пероральные контрацептивы.

■ Циклоспорин.

Применение с антагонистами сульфаниламидов (новокаин, анестезин, фолиевая кислота) снижает антимикробное действие сульфаниламидов.

Отрицательное взаимодействие возможно при совместном применении с препаратами, конкурирующими с сульфаниламидами за связывание с белками плазмы (НПВП, метотрексат, непрямые антикоагулянты, синтетические противодиабетические препараты).

При совместном применении с препаратами, угнетающими костно-мозговое кроветворение, возможно усиление лейкопении и тромбоцитопении, миелотоксическое и цитотоксическое действие; с ЛС, вызывающими гемолиз, — снижение свертываемости крови.

Сульфаниламиды могут подавлять метаболизм циклоспорина, снижая его концентрацию в крови и эффективность приживления трансплантата; одновременно возможно усиление нефротоксического эффекта.

При совместном применении с большими дозами аскорбиновой кислоты возрастает риск кристаллурии в связи с повышением кислотности мочи.

Не следует применять сульфаниламиды одновременно с эстрогенсодержащими пероральными контрацептивами: возможно ослабление контрацептивного действия и появление маточных кровотечений.

Комбинации сульфаниламидов

С целью расширения спектра действия и повышения эффективности сульфаниламиды можно комбинировать с другими бактериостатическими средствами.

1.10 Побочные эффекты

Побочные эффекты, требующие внимания:

■ Реакции гиперчувствительности —

кожные сыпи, зуд, экзантемы, крапивница. Редко — полиморфная буллезная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

■ Фотодерматоз.

■ Гематологические — эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, анемии, пан-цитопения, агранулоцитоз.

■ Гепатит, токсическая дистрофия печени.

■ При длительных курсах — вторичный микоз (чаще кандидоз).

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или долго продолжаются

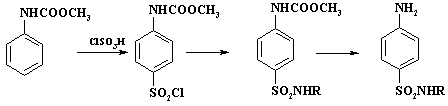
■ ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

■ ЦНС: головная боль, головокружение, вялость или эйфория, парестезии и гиперестезии, невриты, атаксия, депрессия.

■ Кристаллурия.

## 1.11 Общий метод синтеза

Общим методом синтеза сульфаниламидов является амидирование ацилбензолсульфонилхлорида. Схема синтеза представлена на следующей схеме:



Для проведения реакции необходимо использовать ациланилид из-за того, что в растворе ХСК, в отличие от раствора в апротонном растворителе, анилин протонирован на 100% так же как и в серной кислоте. Выбор защитной ацильной группы обусловлен экономическими причинами. По сравнению с ацетил-, форманилидом или фенилуретаном существенно дешевле использовать фенилуретилан, который синтезируют из анилина и метилового эфира хлоругольной кислоты.

## 1.12 Общие реакции подлинности

1. На свободную аминогруппу:

а. Диазотирование – азосочетание:



б. Лигниновая проба:



2. С Br2, I2 (выпадение осадка):



3. На сульфогруппу. Мокрая минерализация:



4. Пиролиз. Дают плавы с индивидуальным окрашиванием:



5. Наличие у сульфаниламида кислотных свойств позволяет в случае необходимости получать натриевое производное, а затем проводить реакцию с сульфатом меди (смотри цвета продуктов реакции в таблице ниже):



6. На азо-группу (происходит обесцвечивание):



7. Натриевые производные дают реакцию на Na (окрашивание пламени и с цинкуранилацетатом).

NaCl + Zn[(UO2)3(CH3COO)8] + CH3COOH + 9H2O 🡪 NaZn[(UO2)3(CH3COO)9]•9H2O↓ + HCl

8. Растворы сульфаниламидных препаратов в присутствии едких щелочей при добавлении 1% раствора нитропруссида натрия и последующего подкисления минеральной кислотой образуют окрашенные в красный или красно-коричневый цвет растворы (стрептоцид, стрептоцид растворимый, сульгин, сульфацил-натрий, уросульфан) или осадки (этазол, норсульфазол, сульфадимезин).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Название | Растворимость | | | Эффекты реакций | |
| H2O | HCl | NaOH | Частные | |
| NaOH, CuSO4 | Плавы. |
| Стрептоцид. | МР | ЛР | Р | Зелено- бирюзовый | Фиоле, запах аммитово-синий цветака и анилина |
| Стрептоцид растворимый. | Р | ЛР | ЛР | Зеленый | Фиолетово-синий цвет, запах аммиака и анилина |
| Сульгин. | ОМР | t° | - | Голубой раствор | Фиолетово-красный цвет, запах аммиака |
| Этазол. | ПНР | МР | ЛР | Травянисто-зелёный осадок, переходящий в чёрный | Тёмно-бурый цвет, запах сероводорода |
| Норсульфазол. | ОМР | Р | Р | Грязно-фиолетовый осадок, переходящий в тёмно-лиловый | Темно-бурый цвет, запах сероводорода |
| Сульфадимезин. | ПНР | ЛР | ЛР | Жёлто-зелёный осадок, переходящий в красно-бурый | Тёмно-бурый цвет |
| Фталазол. | ПНР |  | ЛР | Грязно-серо-бирюзовый | Тёмно-бурый цвет |
| Салазодиметоксин. | МР |  | ЛР |  | Тёмно-бурый цвет |
| Уросульфан. | МР | ЛР | ЛР | Ярко-бирюзовый, при стоянии на стенке пробирки появляются игольчатые кристаллы | Фиолетово-красного цвета, выделение аммиака |
| Сульфацил-Na. | ЛР |  |  | Осадок голубой с зеленоватым оттенком (голубовато-бирюзовый) | Тёмно-бурый цвет |
| Салазопиридазин. | МР |  | ЛР | Зелено-коричневый | Тёмно-бурый цвет |
| Сульфапиридазин-Na. |  |  |  | Серо-коричневый |  |

При приёме внутрь сульфаниламидов рекомендуется обильное щелочное питьё, иначе возможно развитие заболеваний почек.

## 1.13 Общие методы количественного определения

1. Нитритометрия.

2. Броматометрия: Метод основан на реакции галогенирования сульфаниламидов. Титруют раствором бромата калия в кислой среде в присутствии бромида. Конец титрования устанавливают либо по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, либо йодометрически:

KBrO3 + 5KBr + 6HCl 🡪 3Br2 + 6KCl + 3H2O



Br2 + 2KI 🡪 I2 + 2KBr

I2 + 2Na2S2O3 🡪 2NaI + Na2S4O6

f=1/4.

3. Обратная йодатометрия f=1/4. KIO3.

4. Обратная йодхлорметрия: Как и броматометрия, этот метод основан на реакции галогенирования. Йодирование осуществляют с помощью титрованного солянокислого раствора хлорида йода. Избыток последнего устанавливают йодометрически:



ICl + KI 🡪 I2 + KCl

I2 + 2Na2S2O3 🡪 2NaI + Na2S4O6

f=1/4

5. Кислотно-основное титрование.

* ацидиметрия для натриевых солей: Титрант HCl, инидкатор – метиловый оранжевый в спирто-ацетоновой среде. f=1.
* алкалиметрия если Кдис натриевого производного равна 10-7-10-8.
* если Кдис = 10-9, то используют титрование в неводных средах:

Титрант – раствор метилата натрия в присутствии диметилформамида (ДМФА). Индикатор БТС: переход окраски от жёлтого к синему. Смотри фталазол.

6. Аргентометрия (только по методу Мора) – смотри фталазол.

7. Физико-химические методы анализа

* Фотометрия.
* УФ-спектроскопия.
* Рефрактометрия.
* Полярография.

## Глава 2. Салазопиридазин, Salazopyridazinum ( Salazodin)

5- (п- [N- (З-Метоксипиридазинил-6) -сульфамидо] -фенил-азо)-салициловая кислота:

 Мол. масса 429,42

Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета, практически нерастворим в воде, очень мало растворим в хлороформе, мало растворим в спирте, ацетоне и ледяной уксусной кислоте, легко растворим в диметилформамиде и растворах едкого натра; т. пл. 200—210 °С разл. (в интервале 2°С); ВФС 42-202-73.

Салазопиридазин — оригинальный сульфаниламидный препарат с противовоспалительным и иммуно-депрессивным действием. Относится к группе салазосульфамидов, представитель которой сульфасалазин (салазосульфидин), предложенный шведскими авторами, уже ранее нашел использование в клинике неспецифического язвенного колита. Однако применение для этих целей салазопроизводных сульфамидов длительного действия, в том числе и сульфапиридазина, известно не было. В литературе имелось сообщение об определении в крови и моче людей салицилазосульфамонометоксипиридазина и продуктов его расщепления, но отсутствовали какие-либо сведения об антимикробных свойствах этого соединения, его химиотерапевтической активности при бактериальных инфекциях и лечебном действии при язвенных колитах.

Подлинность: Специфическая реакция (обесцвечивание раствора салазопиридазина):



2.1 Характеристика салазопиридазина как фармацевтического препарата, применяемого в медицинской практике

Фармакологическое действие:

Сульфаниламилный препарат. Обладает местным противовоспалительным (обусловленным ингибированием активности нейтрофильной липооксигеназы и синтеза Pg и лейкотриенов). Оказывает иммунодепрессивное (подавляющее защитные силы организма) действие. Тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию Ig лимфоцитами. Обладает антибактериальным действием в отношении кишечной палочки и некоторых кокков (проявляется в толстом кишечнике). Оказывает антиоксидантное действие (за счет способности связываться со свободными кислородными радикалами и разрушать их). Отличается хорошей переносимостью, снижает риск рецидива при болезни Крона, особенно у больных с илеитом и большой длительностью заболевания.

Показания к применению:

Неспецифический язвенный колит (хроническое воспаление толстой кишки с образованием язв, вызванное неясными причинами), а также при заболеваниях, протекающих с аутоиммунными нарушениями (нарушениями, в основе которых лежат аллергические реакции на собственные ткани или продукты жизнедеятельности организма), в том числе в качестве базисного средства в терапии ревматоидного артрита (инфекционно-аллергической болезни из группы коллагенозов, характеризующейся хроническим прогрессирующим воспалением суставов), болезнь Крона (профилактика и лечение обострений).

Способ применения:

При неспецифическом язвенном колите назначают салазопиридазин взрослым внутрь (после еды) в таблетках по 0,5 г 4 раза в день в течение 3-4 нед. Если за этот период проявляется терапевтический эффект, суточную дозу понижают до 1,0-1,5 г (0,5 г 2-3 раза в день) и продолжают лечение в течение еще 2-3 нед. При отсутствии эффекта прием препарата прекращают. Больным с легкими формами болезни назначают препарат сначала в суточной дозе 1,5 г, а при отсутствии эффекта увеличивают дозу до 2 г в сутки.

Детям в возрасте от 3 до 5 лет салазопиридазин назначают, начиная с дозы 0,5 г в сутки (2-3 приема). При отсутствии эффекта в течение 2 нед. препарат отменяют, а при.наличии терапевтического эффекта продолжают лечение в этой дозе в течение 5-7 дей, затем дозу уменьшают в 2 раза и продолжают лечение еще 2 нед. В случае клинической ремиссии (временного ослабления или исчезновения проявлений болезни) суточную дозу вновь уменьшают вдвое и назначают ее до 40-50-го дня, считая от начала лечения.

Детям в возрасте от 5 до 7 лет назначают препарат, начиная с 0,75-1,0 г в сутки; от 7 до 15 лет – с дозы 1,0-1,2-1,5 г в сутки. Лечение и снижение доз проводят по той же схеме, что и у детей от 3 до 5 лет.

Применение салазопиридазина сочетают с общими методами лечения и диетой, рекомендуемыми при неспецифическом язвенном колите. Салазопиридазин можно также применять при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона (болезни неясной причины, характеризующейся воспалением и сужением просвета отдельных отделов кишечника) ректально (в прямую кишку) в виде суспензий (взвеси твердых частиц в жидкости) и свечей.

Суспензия салазопиридазина 5 % (Suspensio Salazopyridazini 5 %). Содержит салазопиридазин, твин-80, спирт бензиловый и спирт поливиниловый. Препарат после взбалтывания представляет собой взвесь оранжевого цвета, которая затем оседает. Суспензию салазопиридазина 5% применяют для ректального введения при поражении прямой и сигмовидной кишки, в предоперационном периоде и после субтотальной колэктомии (после удаления части ободочной кишки), при плохой переносимости препарата в виде таблеток. Суспензию слегка подогревают и вводят в виде клизмы в прямую кишку или в культю кишки по 20-40 мл 1-2 раза в сутки. Детям вводят 10-20 мл (в зависимости от возраста). Ректальное введение можно сочетать с приемом препарата внутрь.

Свечи применяют ректально. В острой стадии болезни назначают по 1 свече 2-4 раза в день в течение от 2 нед. до 3 мес. Длительность курса зависит от эффективности лечения и переносимости препарата. Максимальная суточная доза – 4 свечи (2 г). Одновременно можно принимать салазопиридазин в таблетках (не превышая общей суточной дозы 3 г) и другие средства для лечения неспецифического язвенного колита.

С целью предупреждения рецидивов (повторного появления признаков болезни) назначают по 1-2 свечи в сутки в течение 2-3 мес.Дозы и схема назначения препарата при других формах колитов с язвенными поражениями те же, что и при неспецифическом язвенном колите.

Противопоказания:

Гиперчувствительность (при применении клизм, в т.ч. к метил- и пропилпарабену), заболевания крови, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, геморрагический диатез, тяжелая почечная/печеночная недостаточность, период лактации, последние 2-4 нед беременности, детский возраст (до 2 лет).C осторожностью. Беременность (I триместр), печеночная и/или почечная недостаточность.

Побочные действия:

При приеме таблеток салазопиридазина внутрь возможны те же побочные реакции, что при применении сульфаниламидов и салицилатов: аллергические явления, лейкопения (снижение уровня лейкоцитов в крови), диспепсические расстройства (расстройства пищеварения), иногда незначительное снижение уровня гемоглобина (функциональной структуры эритроцита, обеспечивающей его взаимодействие с кислородом). В подобных случаях следует уменьшить дозу или отменить препарат. После введения суспензии могут появиться чувство жжения в прямой кишке и позывы на дефекацию (опорожнение кишечника), особенно при быстром введении. При использовании салазопиридазина в свечах возможно ощущение жжения и болезненности в прямой кишке, иногда учащение стула. В случае выраженной болезненности при ректальном введении салазопиридазина в свечах рекомендуется назначить препарат ректально в виде 5% суспензии и внутрь в таблетках.

Взаимодействие:

Усиливает гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины, ульцерогенность ГКС, токсичность метотрексата, ослабляет активность фуросемида, спиронолактона, сульфаниламидов, рифампицина, усиливает действие антикоагулянтов, увеличивает эффективность урикозурических ЛС (блокаторов канальцевой секреции). Замедляет абсорбцию цианокобаламина.

Особые указания:

Целесообразно регулярное проведение общего анализа крови (перед началом, во время, а также после лечения) и мочи, контроль за выделительной функцией почек. Больные, являющиеся "медленными ацетиляторами", имеют повышенный риск развития побочных эффектов. Может наблюдаться окрашивание мочи и слез в желто-оранжевый цвет, прокрашивание мягких контактных линз. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в любое время или вместе со следующей дозой. Если пропущено несколько доз, то, не прекращая лечения, обратиться к врачу. При подозрении на развитие синдрома острой непереносимости месалазин необходимо отменить.

Форма выпуска:

Таблетки по 0,5 г в упаковке по 50 штук; 5% суспензия во флаконах по 250 мл (препарат после взбалтывания представляет собой взвесь оранжевого цвета, которая затем оседает); свечи (коричневого цвета) по 0,5 г в упаковке по 10 штук.

2.2 Планирование синтеза салазопиридазина



2.3 Синтез салазопиридазина

Метод синтеза салазопиридазина разработан во ВНИХФИ по схеме:



Сульфапиридазин (I) переводят обработкой едким натром в водорастворимую натриевую соль (II), которую диазотируют нитритом натрия в соляной кислоте (нитрита натрия берут эквимолярное количество, так как при его избытке происходит нитрозирование по азоту сульфамидного фрагмента; соляной кислоты применяют до 4,5 молей на 1 моль I, чтобы воспрепятствовать образованию в слабокислой среде диазоаминосоединения за счет реакции III с I). Полученную диазониевую соль III вводят в реакцию азосочетания с динатриевой солью салициловой кислоты IV в присутствии едкого натра (экспериментально установлено, что оптимальные молярные соотношения III и IV составляют 1:2; уменьшение избытка IV замедляет реакцию и ухудшает качество VI; прибавление IV к III ведут одномоментно, так как в противном случае азосо-четание будет проходить при разных рН с образованием различных соединений, в том числе продуктов, лишенных карбоксильной группы). Из тринатриевой соли азосоеди-нения V 5-(п-[N-(3-метоксипиридазинил-6)-сульфамидо]-фенилазо)-салициловую кислоту (салазопиридазин) (VI) выделяют соляной кислотой. Все операции проводят последовательно без получения индивидуальных промежуточных продуктов II, III и V. Очистку салазопиридазина осуществляют путем перевода его с гидрокарбонатом натрия в водорастворимую мононатриевую соль и последующего осаждения VI соляной кислотой. В основу выбора метода синтеза салазопиридазина положен анализ общих способов азосочетания сульфамидных препаратов и салициловой кислоты.

К раствору 62 г едкого натра в 1,37 л воды прибавляют 421 г I, перемешивают при 20—30 °С до полного растворения осадка (5—10 мин), после чего прибавляют 108г нитрита натрия. Полученный раствор в течение 20—30 мин выливают в Охлажденную до 0°С смесь 720 мл соляной кислоты и 1,5 л воды. Реакция диазотирования протекает быстро и в осадок выделяется ярко-желтого цвета соль диазония III. Дают выдержку 1 ч при 0°С—(+5°С), определяют конец реакции по йодкрахмальной пробе. Массу охлаждают до —6—(—8СС) и в охлажденную суспензию при перемешивании быстро, в один прием приливают охлажденный до —б°С—(—10°С) раствор 415 г салициловой кислоты и 460 г едкого натра в 1,95 л воды. Образуется раствор V красно-бурой окраски. При этом нельзя допускать, чтобы наблюдающееся за счет экзотермич-ности реакции нейтрализации повышение температуры реакционной массы превысило 10 °С. Дают выдержку 1 ч при 3—5°С, контролируют окончание процесса по пробе с Н-кислотой. Полученный раствор разбавляют 21 л воды, осветляют 60 г угля и при 5—10°С к нему в течение 2 ч приливают 18% солдаую кислоту до рН 5—4,5 (осторожно! масса пенится). После выдержки 3 ч проверяют рН среды, осадок отделяют, промывают 1 л воды и влажную пасту растворяют в течение 1,5 ч в 20 л 2% раствора гидрокарбоната натрия при 30—35°С (при температуре выше 40°С происходят побочные реакции). Проверяют полноту растворения продукта, массу осветляют 60 г угля, фильтруют и раствор подкисляют 18% соляной кислотой до рН 1—2 (осторожно! масса пенится) (хранение щелочного раствора VI недопустимо, так как при этом происходят побочные реакции с образованием веществ неустановленного строения). Осадок VI отделяют, промывают 21 л воды (до отрицательной реакции в промывной воде на хлор-ион), сушат при 70—80°С. Выход 548 г (85%).

Заключение

Таким образом, открытое в начале 30-х годов антибактериальное действие пронтозила и затем сульфаниламида привело со временем к созданию не только целой «гаммы» высокоактивных препаратов для лечения инфекционных заболеваний, но также других ценных групп лекарственных средств — пероральных гипогликемических препаратов и диуретиков,ставших не только «мочегонными» препаратами, но и высокоэффективными средствами лечения гипертонической болезни и застойной сердечной недостаточности.

С синтетическими антибактериальными препаратами сульфаниламиды стали той ступенью, за которой последовали нитрофураны, оксихинолины, хиноксалины, нафтиридины, современные высокоэффективные фторхинолоны.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001; 473 с.

2. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М.: РЦ Фарм-мединфо, 1998; Вып. 3, 277—299, 357—360.

3. Лайнг A. Комбинации антагонистов 4-аминобензойной кислоты с ингибиторами дигидрофолатдегидрогеназы при лечении малярии. Бюлл. всемир. организ. здравоохр., 1975; 50 (3—4), 235—238.

4. Лопатин А.С., Станковская И.М. Побочные реакции при терапии комбинированными препаратами типа сульфаметоксазол/триметоприм. Экспериментальная и клиническая химиотерапия вирусных и бактериальных инфекций. Сб. трудов ВНИХФИ., 1987; 118—122.

5. Падейская Е.Н. Комбинированные антибактериальные препараты на основе производных сульфаниламида и диаминопиримидина. Новые лекарственные препараты. Сб. трудов ВНИХФИ., М., 1991; 94—104.

6. Падейская Е.Н. Новый препарат сульфатон в комбинированной терапии инфекций производными сульфаниламида и диаминопиримидина. Антибиотики и химиотерапия, 1989; 34 (9): 657—662.

7. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002; 384 с.

8. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. М.: 2002; Вып. 9, 1504 с.

9. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина, А.П. Казанцева. С.-Петербург: Комета, 1996; 715 с.

10. Яковлев В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия М.: Медицина, 2002; 145-152 с.

11. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985; 463 с.