**Fenotiazin törəmələri olan dərman preparatlarının analizi: aminazin və nozepamın dərman formaları.**

**FENOTİAZİN TÖRƏMƏLƏRİ**

 Bu qrupa daxil olan dərman maddələrinin kimyəvi quruluşunun əsasını azot və kükürd heteroatomlarına malik olan fenotiazin heterotsiklik sistemi təşkil edir. Fenotiazin isə tiazin heterotsikli və iki benzol nüvəsindən ibarət olan, kondensə-olunmuş heterotsiklik sistemdən ibarətdir:



Fenatiazin törəmələri müasir əczaçılıq və farmakologiyanın mühim əhəmiyyət kəsb edən və perspektiv hesab edilən dərman maddələri qrupundadır. XX əsrin 30-cu illərindən başlayaraq fenotiazin törəmələri olan antihistamin maddələrin axtarışı zamanı antipsixotik təsirə malik ilk maddə$-$xlorpromazin kəşf olmunmuşdur. Tədqiqatlar zamanı müəyyən olunmuşdur ki, fenotiazinin alkil törəmələri olan maddələr neyroleptik və psixoz əleyhinə təsirə, asil törəmələri isə aritmiya əleyhinə təsirə malikdirlər. Fenotiazin törəmələri olan dərman maddələrinin ümumi formulu aşağıdakı kimidir:

****

Fenotiazin törəmələri kimyəvi quruluşuna və farmakoloji təsirinə görə əsasən 2 qrupa bölünür: 10 alkil törəmələr və 10 asil törəmələr:

S

N

C

H

2

R

1

R

2

5

6

7

8

1

2

3

4

9

1

0

S

N

C

R

2

R

1

O

10-alkiltörəmə 10-asiltörəmə

**Neyroleptik və ya psixoz əleyhinə** təsir göstərən fenotiazin törəmələri olan 40-dan artıq dərman maddəsi 50 ildən artıq müddətdir ki, tibb təcrübəsində şizofreniya və psixozlarla müşayət olunan xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunur. Fenotiazin törəmələrinin farmakoloji təsiri dofamin reseptorlarının blokadası ilə əlaqədardır.

Fenotiazin molekulunda 10-cu vəziyyətdə yerləşən alkil əvəzedicinin (R1) təbiətindən asılı olaraq neyroleptik maddələr aşağıdakı qruplara bölünür:

1) dialkilaminalkil törəmələr: xlorpromazin (aminazin), promazin (propazin), prometazin (diprazin).

2) alkilpiperazin törəmələr: triflüoperazin (triftazin), flüfenazin (ftrofenazin), perfenazin (etaperazin).

3) alkilpiperidin törəmələr: perisiazin (neuleptil), tioridazin (sonapaks).

10-asiltörəmələr: etasizin, morasizin (etmozin), flüasizin (ftorasizin).

Tibbdə tətbiq olunan fenotiazin törəmələri bir-birindən 10-cu və 2-ci vəziyyətdə əvəzedicilərin təbiətinə görə fərqlənirlər. 2-ci vəziyyətə halogenin daxil edilməsi törəmənin MSS-nə səciyyəvi sakitləşdirici təsirini gücləndirir.

Aritmiya əleyhinə təsir göstərən fenotiazin törəmələri olan dərman maddələri (etimozin, etasizin, nonaxlazin) asil törəmələridir.

Fenotiazin törəmələri olan dərman maddələri psixotrop və aritmiya əleyhinə təsirlə yanaşı, antihistamin, xolinolitik və s. təsir xüsusiyyətlərinə də malik olur. Bu maddələrin farmakoloji təsirləri əsasən molekulda 10-cu vəziyyətdə yerləşən əvəzedicinin quruluşundan asılıdır. Belə ki, neyroleptiklərin (aminazin, propazin, triftazin və s.) əvəzedici alifatik zəncirində 3 karbon atomu, antihistamin təsirə malik diprazində isə 2 karbon atomu vardır. Aritmiya əleyhinə dərman maddələrinin (etmozin, etasizin, nonaxlazin) molekulunda 10-cu vəziyyətdə karbamid qrupu (uretan zəncirində) olur (cədvəl ).

**Fenotiazin törəmələrində “quruluş-fəallıq” əlaqələri**

**Cədvəl**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Dərmanmaddəsi | Əvəzedicilər | Əsas farmakoloji təsiri |
| R1 | R2 |
| **1.** | Promazin(Propazin) |  | $$-$$ | neyroleptik |
| **2.** | Prometazin(Diprazin) |  | $$-$$ | antihistamin (allergiya əleyhinə)  |
| **3.** | Xlorpromazin(Aminazin) |  | $-$Cl | neyroleptik |
| **4.** | Levopromazin |  | $-$OCH3 | neyroleptik  |
| **5.** | Triflüoperazin (Triftazin) |  | $-$CF3 | neyroleptik  |
| **6.** | Morasizin(Etmozin) |  |  | aritmiya əleyhinə |
| **7.** | Etasizin |  |  | aritmiya əleyhinə |
| **8.** | Nonaxlazin  |  | $$-$$ | aritmiya əleyhinə |

 Fenotiazin törəmələrinin **alınması** 3 mərhələdən ibarətdir:

1) fenotiazin nüvəsinin alınması;

2) Alkil və ya asil radikalın sintezi;

3) Radikalın fenotiazin nüvəsinə birləşdirilməsi və üzvi əsasın hidro-xloridinin alınması.

Fenotiazin törəmələrinin sintezini xlorpromazin misalında aşağıdakı kimi göstərmək olar: xlorpromazini sintez etmək üçün ilkin mərhələdə 2,4-dixlortoluoldan 2-xlorfenotiazin alınır:

3

H

C

l

C

C

l

H

N

O

3

C

O

O

H

l

C

C

l

 2,4-dixlortoluol 2,4-dixlorbenzoy turşusu

N

H

2

a

n

i

l

i

n

C

H

O

O

C

l

N

H

6

3

$-$CO2

 3-xlordifenilamin-

 6-karbon turşusu

N

H

C

l

S

2

5

0

C

0

3-xlordifenilamin

N

H

C

l

S

 2-xlorfenotiazin

2-ci mərhələdə sadə üzvi maddələrdən dialkilaminalkil birləşmələr alınır. Məsələn, 3-dimetilaminpropilxlorid-hidroxlorid aşağıdakı sxem əsasında alınır:



3-dimetilaminpropilxlorid-hidroxlorid

3-cü mərhələdə fenotiazin nüvəsinə 10-cu vəziyyətdəki hidrogen atomunun əvəz edilməsi yolu ilə dialkilamin alkilxloridin birləşdirilməsi həyata keçirilir. Məsələn, xlorpromazin-hidroxloridin sintezinin 3-cü mərhələsində 2-xlor fenotiazinə 3-dimetilaminpropilxloridlə təsir olunur:



 xlorpromazin xlorpromazin-hidroxlorid

 əsas (Aminazin)

Fenotiazinin 10-asil törəmələri də oxşar sxemlə sintez olunur, lakin 3-cü mərhələdə fenotiazin törəməsinə $β$-xlorpropion turşusunun xloranhidridi ilə təsir olunur:



Xlor atomunu müvafiq radikallarla əvəz etməklə asil törəmələr alınır. Belə ki, bu üsulla morasizim, etasizin və digər törəmələr sintez olunur.

Alkilamin törəmələr neyroleptik, hipotenziv, depressiya, qusma və histamin əleyhinə təsir göstərirlər, asiltörəmələr isə ürək-damar xəstəliklərində tətbiq olunurlar. Neyroleptik təsir göstərən 10-alkil törəmələr eyni zamanda narkotiklərin, yuxugətiricilərin, analgetiklərin, qıcolma əleyhinə işlənən preparatların təsirini gücləndirirlər.

Tibb təcrübəsində fenotiazin törəmələrinin aşağıdakı nümayəndələri geniş istifadə olunur:

**1. Xlorpromazin-hidroxlorid – Chlorpromazine Hydrochloride**

**(Aminazin)**



 Fenotiazin törəmələrinin ümumi quruluşu

2-xlor-10-(3/-dimetilaminpropil)

fenotiazin-hidroxlorid

 M.k.355,33

Ağ və ya qəhvəyiyə çalar ağ rəngli kristal poroşokdur. Hiqroskopikdir, işıqda qaralır. Suda çox asan, spirtdə və xloroformda asan həll olur, efir və benzolda praktik həll olmur. Ərimə temperaturu 195-1980C-dir.

Neyroleptik və sedativ vasitədir. Xlorpromazin-hidroxlorid 0,025; 0,05; 0,1 qr-lıq drajelərdə (üzəri örtülmüş tabletlərdə) və 2,5%-li məhlulu inyeksiya üçün 1; 2 və 5 ml miqdarında buraxılır.

**Fenotiazin törəmələrinin analizi**

**Eyniliyinin təyini**

Fenotiazin törəmələrinin analizində əsasən onların turşu-əsası xassələrindən, reduksiyaedici xüsusiyyətindən və digər reaksiyalardan istifadə olunur.

Fenotiazin törəmləri olan dərman maddələrinin əksəriyyəti güclü mineral turşuların və üzvi azotlu əsasların duzlarıdır. Preparatların məhlullarına qələvilər, karbonatlar və ammonyak məhlulları ilə təsir etməklə üzvi əsaslar ayrılır.

Azot əsaslı duzlar kimi fenotiazin törəmələri ümumalkaloid çökdürücü reaktivlərlə (Mayer, Dragendorf, Vaqner-Buşard-pikrin turşusu və s.) qarşılıqlı təsirdə olurlar. Fenotiazin törəmələri olan dərman maddələrinin əsasları kristal deyil, amorf və ya yağabənzər maddələr olduğu üçün ümumalakloid reaktivlərlə əmələ gətirdikləri komplekslərin ərimə temperaturunun təyini bu maddələrin analzində mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Fenotiazin qrupuna aid dərman maddələrinin Dragendorf reaktivi ilə bəzi komplekslərinin kristalları səciyyəvi formaya malik olduqları üçün bu xüsusiyyətdən toksikoloji kimyada istifadə olunur.

Fenotiazin törəmələrinin eyniliyinin təyinində həmçinin oksidləşmə, duz və kompleksəmələgətirmə reaksiyalarından, eləcə də azot, kükürd və xloridlərin təyininə aid reaksiyalardan istifadə olunur. Fenotiazin törəmələrinin asanlıqla oksidləşərək rəngli məhsullar əmələgətirməsi reaksiyalarından geniş istifadə olunur.

Fenotiazin törəmələrinin analizində fiziki – kimyəvi üsullar, o cümlədən UB-spektrofotometriya, İQ-spektroskopiya və YEMX üsulları istifadə olunur.

1) Fenotiazin törəmələri asanlıqla oksidləşərək rəngli məhsullar verirlər. Oksidləşdirici kimi bromlu su, xloramin məhlulu, HNO3, dəmir 3-xlorid, H2O2, qatı H2SO4 (bəzən metilen göyü ilə birlikdə), turş mühitdə KIO3, KBrO3, Ce(SO4)2 və b. maddələrin məhlulları götürülür.

Rəngli məhsulların alınması kation (paramaqnitli) və dikation (diamaqnitli) radikalların əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır.



 Fenotiazin törəmələrinin molekulunda olan kükürd atomu oksidləşərək müxtəlif rəngli məhsullar əmələ gətirir. Paramaqnitli kation oksidləşərək diamaqnitli dikationa çevrilir ki, o da suda sulfoksidlər və sulfonlar kimi məhsullar əmələ gətirir:



 sulfoksidlər

 Rəng C2 vəziyyətdə radikalın xarakterindən asılı olub oksidləşdiricinin təbiətindən asılı deyil. Beləliklə, oksidləşmənin son məhsulları 9-S-oksid, 9,9-dioksid (sulfon), 3-oksi, 3,7-dioksi-3-on-, 3-oksi-7-on, tioridazində 2,9-S-tio oksid, 2, 2, 9, 9 - tetraoksid ola bilər:

S

N

R

1

9

R

2

5

6

7

8

1

2

3

4

O

S

N

R

1

R

2

O

O

 9-S-oksid 9,9-S-dioksid

 Fenotiazin nüvəsi üçün oksidləşdirici reaktivlərdən bromlu su daha səciyyəvidir. Belə ki, fenotiazin törəmələrini bir-birindən fərqləndirmək üçün bromlu su ilə reaksiyadan istifadə olunur (cədvəl ...). Fenotiazin bromlu su ilə oksidləşərək qırmızı rəngli perbromfenotiazonium əmələ gətirir:



 perbromfenotiazonium

Bromlu su, nitrat turşusu, 0,15%-li metilen göyü qatı sulfat turşusu ilə birlikdə fenotiazin törəmələri üçün qrup reaktivləri hesab olunur. Bromlu suyun əvəzinə 1%-li kalium-bromat 0,15 ml xlorid turşusu ilə birlikdə istifadə oluna bilər.

Fenotiazin törəmələrinin bromlu su və qatı nitrat turşusu ilə rəngli reak-siyaları

Cədvəl

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Preparatın adı** | **Bromlu su** | **Qatı nitrat turşusu** |
| Aminazin | açıq-moruğu | qırmızı rəng və ağ bulanıq, yenidən reaktiv əlavə etdikdə rəng itir |
| Propazin | bulanıqlı tünd-qırmızı | tünd –çəhrayı |
| Diprazin | narıncı, moruğu rəngə keçir və çöküntü alınır | qızdırdıqda qırmızı |
| Triftazin | qəhvəyi, çəhrayı rəngə keçən  | qırmızı  |
| Etmozin vəEtasizin | əvvəlcə açıq yasəməni, sonra parlaq-bənövşəyi |  |

2) Fenotiazin törəmələri alkaloidlərə məxsus çökdürücü reaktivlərlə (yodun kalium-yodiddə məhlulu, pikrin turşusu, Mayer, Marme, Dragendorf) çöküntü verirlər.

3) Fenotiazin törəmələrinin duzlarının suda məhlulunu NaOH ilə qələviləşdirirlər; ağ çöküntü əmələ gəlir. 5 dəqiqə sonra məhlulu süzür və filtratda xloridlərə məxsus reaksiya aparırlar:

Aminazin-əsas · HCl + NaOH → NaCl + H2O + aminazin-əsas↓

4) UB-spektrofotometriya: Fenotiazinin 10-alkiltörəmələri UB sahədə (290-330 nm) iki maksimum udma verir. 10 asil törəmələrində isə hər iki maksimumda gipsoxrom yerdəyişmə müşahidə edilir. Xlorpromazinin 0,01 M xlorid turşusunda olan 0,00055%-li məhlulu 255 ($E\_{1sm}^{1\%} 830$) və 307 nm dalğa uzunluğunda, promazin-hidroxloridin həmin qatılıqda suda məhlulu 251 nm dalğa uzunluğunda, flüasizinin 0,1 M xlorid turşusunda 0,002%-li məhlulu isə 258 nm dalğa uzunluğunda ($E\_{1sm}^{1\%}190-220$) maksimum udma verir.

5) 1-2 mq preparatı 3-5 damcı suda həll edib 10 damcı qatı HNO3 əlavə edərək qaynar su hamamında 1 dəqiqə qızdırırlar. Məhlulu soyutduqdan sonra sınaq şüşəsinin divarı ilə ehtiyatla 15-20 damcı 25%-li NH3 məhlulu əlavə edir və UB şüalar altında baxırlar. Flüfenazində və triflüoperazində bənövşəyi, flüasizində yaşıl fluoressensiya müşahidə olunur (xlorpromazində, promazində, prometazində, diprazində, perfenazində fluoressensiya müşahidə olunmur).

6) Fenotiazin törəmələri Fe3+, Hg2+, Co2+ və Pt2+ ionları ilə rəngli kompleks birləşmələr əmələ gətirirlər.

7) Fenotiazin nüvəsində olan kükürdü təyin etmək üçün preparatı Na2CO3 və NaNO3 ilə közərdirlər. Qalığı suda həll edib süzürlər və sulfatlara məxsus reaksiya aparırlar.

8) Molekulunda piperazin nüvəsi olan fenotiazin törəmələrinə aid təyinat.

Preparatdan bir qədər sınaq şüşəsinə yerləşdirib üzərinə p-dimetilaminbenzaldehidin spirtdə olan 10%-li məhlulu ilə isladıb filtr kağızı qoyulur; 1-2 dəqiqə odluq üzərində preparat tündləşənə qədər qızdırırlar; pirrolun buxarları təsirindən filtr kağızında qırmızı-bənövşəyi rəng alınır (piper nüvəsi). Bu reaksiyanı triflüoperazin (triftazin), flüfenazin (ftorfenazin) və perfenazin (etaperazin) verir.

9) Flüora aid təyinat. 0,025 qr preparatı natrium metalı ilə əridib soyudurlar və su ilə durulaşdırıb süzürlər. Filtrata 0,5 ml buzlu asetat turşusu əlavə edirlər. Alınmış məhlulun 0,1 ml-i üzərinə təzə hazırlanmış alizarin qırmızı C və sirkonium-nitratın xlorid turşusunda olan 0,1%-li məhlulundan ibarət 0,2 ml qarışıqla təsir edirlər; məhlulun qırmızı rəngi açıq-sarı rəngə keçir. Bu reaksiyanı triflüoperazin (triftazin), flüfenazin (ftorfenazin) və flüasizin (ftorasizin) verir.

10) Morasizində (morfin qalığında) CH2 $–$ CH2 $–$ N $= $qruplaşmasının varlığı ilə əlaqədar olaraq, morfolin törəmələri duru turşularla qızdırıldıqda pirrol əmələ gəlir.

Preparatı duru xlorid turşusunda qızdırmaqla həll edirlər və 1 dəqiqə qaynadırlar. Məhlulu tündləşir və açıq yasəməni rəng alınır. Qarışığı soyutduqdan sonra iki yerə ayırırlar. Onun bir hissəsinə su və bromlu su əlavə edirlər; açıq yasəməni rəng bənövşəyiyə keçir (fenotiazin törəməsi). Məhlulun 2-ci hissəsini süzürlər, filtrata bir neçə damcı natrium-nitrit məhlulu əlavə edirlər; sarıya keçən yaşıl rəng alınır (morfolin).

11) Etasizində və morasizində 2-ci vəziyyətdə olan karbetoksi qrupun ($-$COOC2H5) hidrolizi nəticəsində etil spirti əmələ gəlir ki, o da yod məhlulu ilə qələvi mühitdə yodoform sınağı verir:

C

O

O

C

2

H

5

+

2

N

a

O

H

N

H

R

N

a

2

C

O

3

+

C

2

H

5

O

H

+

R

-

N

H

2

C2H5OH + 4I2 + 6NaOH → HCOONa + 5NaI + CHI3 + 5H2O

0,03 qr preparatı 1 ml NaOH məhlulunda həll edirlər; üzərinə bir neçə damcı 0,05 M yod məhlulu əlavə edərək qaynayana kimi qızdırırlar; yodoformun iyi hiss olunur.

12) Fenotiazin törəmələrində azotu təyin etmək üçün Vaqner-Buşard reaktivindən (yodun kalium-yodiddə olan məhlulu) istifadə olunur.

14) NTX üsulu ilə fenotiazin törəmələrini fərqləndirmək olur. “Silufol” lövhələrdən, həlledici kimi etilasetat – etanol – dietilamin (17:2:0,5) sistemindən istifadə olunur. Xromatoqramı yod buxarları ilə işlədikdən sonra 2-ci vəziyyətdə olan əvəzedicinin təbiətindən asılı olaraq adsorbsiya sahələri göy-yaşıl (promazin, prometazin, xlorpromazin hidroxloridlər) və ya çəhrayı-narıncı (triflüoperazin – hidroxlorid, flüorfenazin) rəngə boyanır.

**Təmizliyinin təyini**

NTX üsulu ilə kənar qatışıqlar yoxlanılır. Silufol lövhələrdən və heksan – aseton – dietilamin (50:30:2) həlledicilər sistemindən istifadə olunur.

Fenotiazin törəmələrinin **miqdarı təyini** üsulları:

1) Spektrofotometriya üsulu. Xlorpromazin, promazin və flüasizinin miqdarı təyinləri bu üsulla aparıla bilər. Paralel olaraq standart nümunə ilə təcrübə aparılır (5-ci eynilik təyininə bax).

2) Yodometriya üsulu. Təyinat xlorpromazin peryodidin (xlorpromazin · 3I2) əmələ gəlməsinə əsaslanır. Yodun artığı 0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrlənir (E=M.k./6; T=0,005922 qr/ml).

*Promazin və xlorpromazinin miqdarı təyini bromatometriya və yodxlormetriya üsulları ilə də aparılır.*

3) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu. Bu üsulla əksər fenotiazin törəmələri təyin olunur.

Titrləmə xlorpromazində 0,05 M NaOH məhlulu, promazində isə 0,1 M NaOH məhlulu ilə aparılır (indikator-fenolftalein; xlorpromazində T=0,01775 qr/ml, promazində T=0,03209 qr/ml). Reaksiya nəticəsində alınan üzvi əsası xloroformla çıxarış olunur.



 4) Susuz titrləmə üsulu.

Perfenazinin n.k. asetat turşusu və asetat anhidridi qarışığında (30:20) həll edib (morasizində əlavə olaraq 20 ml benzol, furasizində isə həlledici kimi asetat turşusu götürülür) civə 2-asetat məhlulunun (bəzi hallarda onu qarışqa turşusu ilə əvəz edirlər) iştirak olmaqla 0,1 m perxlorat turşusu ilə tirləyirlər (indikator bənövşəyi kristal). Perfenazində titrləmə göy-yaşıl (T=0,02385), digər preparatlarda isə sarı rəngə kimi aparılır (morasizində T=0,0464 qr/ml və flüasizində isə t=0,04309 qr/ml).

Qeyd etmək lazımdır ki, fenotiazin törəmələrinin miqdarı təyini zamanı susuz titrləmə üsulu müxtəlif variantlarda istifadə olunur. Lakin bütün variantlarda titrant kimi perxlorat turşusu işlənir. Promazin, prometazin və xlorpromazin hidroxloridlərin analizində həlledici kimi aseton, indikator kimi metil narıncısı (asetonda) istifadə olunur.

Fenotiazinin 10-alkil törəmələrinin hidroxloridləri üçün susuz mühitdə titrləmə prosesi aşağıdakı kimi gedir: 

5) Fenotiazin törəmələrinin eyniliyinin, təmizliyinin və miqdarının təyinlərində UB- və İQ- spektroskopiya, YEMX, nazik təbəqədə və kağız üzərində xromatoqrafiya (həlledici: n-butanol$-$sirkə turşusu$-$su (50:1:50), xromatoqramma Dragendorf reaktivi ilə aydınlaşdırılır və bu zaman yalnız bir ləkə görünməlidir) üsulları istifadə olunur.

Nazik təbəqə üzərində xromatoqrafiyada əsasən “Silufol” lövhələri götürülür. Burada həlledici olaraq etilasetat$-$etanol$-$dietilamin (17:2:0,5); heksan-aseton-dietilamin (50:30:2), xloroform-dietilamin (9:1) və b. Istifadə olunur. Ləkələr yod buxarları, Dragendorf reaktivi ilə aydınlaşdırılır.

Fenotiazin törəmələri asan oksidləşdiyindən onları tünd şüşə qablarda saxlayırlar. Bu preparatlar orqanizmə tənəffüs yolları, dəri və selikli qişalar vasitəsilə daxil olaraq qaşınma, depressiya vəziyyəti, arterial təzyiqin aşağı düşməsi kimi hallar törədirlər.

Odur ki, həmin preparatlarla işlədikdə sorucu şkafdan, əlcəklərdən istifadə edilməlidir. İşi qurtardıqdan sonra əlləri soyuq su ilə sabunsuz yumaq lazımdır (sabun istifadə etdikdə fenotiazin törəmələri əsası formaya keçə bilər, nəticədə onlar su ilə yuyulmur).

 **Oksazepam-Oxazepam**

 **(Nozepamum,Tazepam )**

 

 7-xlor-2.3-dihidro-3-oksi-5-fenil-“H-1.4-benzodiazepin-2-on