

Химия и технология синтетических лекарственных средств

Хрусталеv Д.П.

Мак – Опиум – Морфин – Синтетические анальгетики



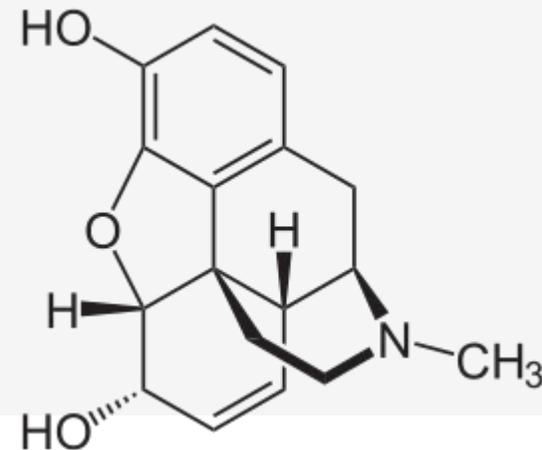
Опиум

МОРФИН
КОДЕИН
ТЕБАИН
ПАПАВЕРИН
НОСКАПИН

В 1803 году Деросн сообщил о выделении "соли опия."

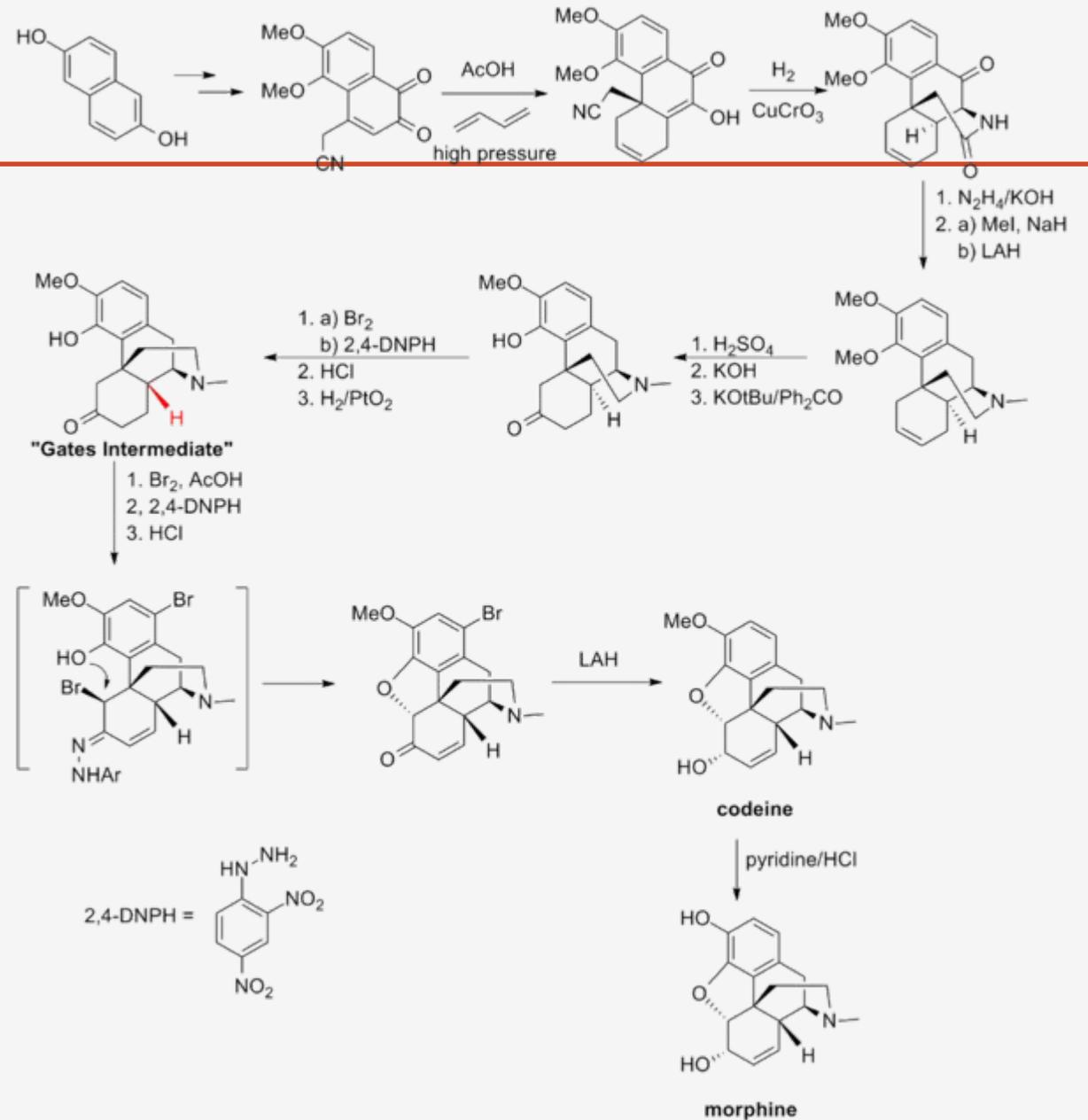
В 1804 году Сеген представил Академии наук процесс получения вещества, которое, по всей вероятности, было морфином, однако прошло еще десять лет, прежде чем его работа была опубликована.

Некоторые отдадут пальму первенства в получении морфина другому фармацевту по имени Сертюрнер (1805); однако сам Сертюрнер считал, что первым получил морфин Деросн.

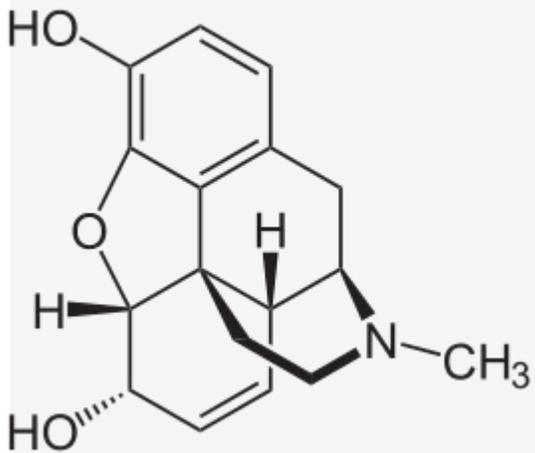


Полный синтез Морфина

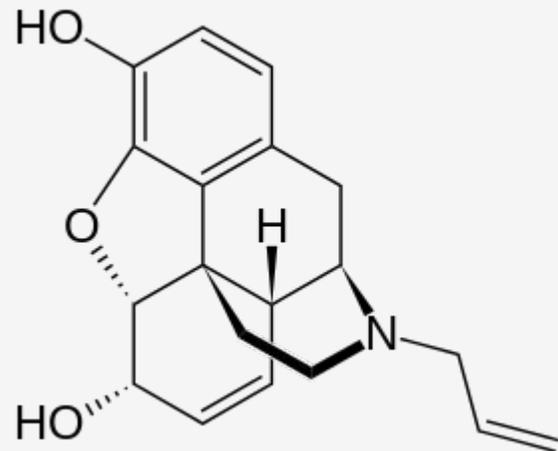
Впервые полный синтез морфина был осуществлён в 1952 году американским химиком Маршаллом Гейтсом. Синтез включал, в общей сложности, 31 стадию и имел крайне низкий выход конечного продукта (на уровне 0,06%). В дальнейшем был предложен ряд более совершенных методов синтеза морфина, но и в настоящее время природный морфин по-прежнему дешевле синтетического.



Производные морфина

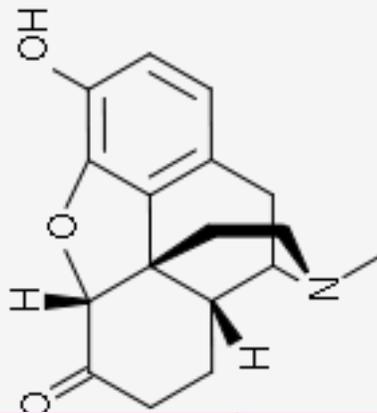


Морфин

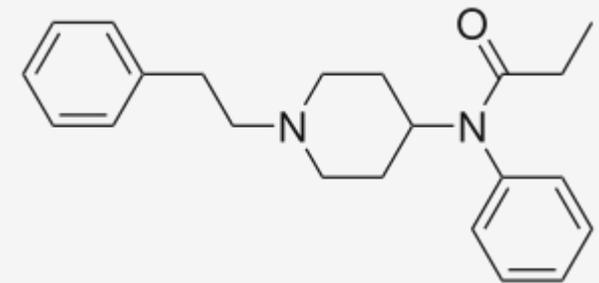


Налорфин

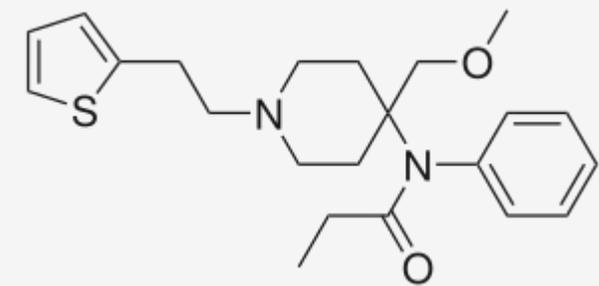
Гидроморфон (1920)



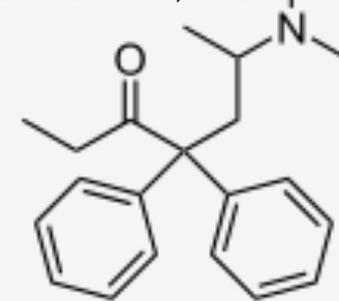
Наименование опиоидов	Анальгетический потенциал опиоида относительно морфина
Кодеин (раст.)	0,1 : 1
Меперидин (синт.)	0,1 : 1
Трамадол (синт.)	0,1–0,2 : 1
Морфин (раст.)	1 : 1
Налбуфин (синт.)	1 : 1
Гидрокодон (полусинт.)	1,0–1,3 : 1
Оксикодон (полусинт.)	1,5–2,0 : 1
Оксиморфон (раст.)	5 : 1
Буторфанол (синт.)	7 : 1
Гидроморфон (полусинт.)	7–8 : 1
Метадон (синт.)	10–100+ : 1
Фентанил (синт.)	100 : 1
Ремифентанил (синт.)	100–200 : 1
Суфентанил (синт.)	1000 : 1



Фентанил (1959)

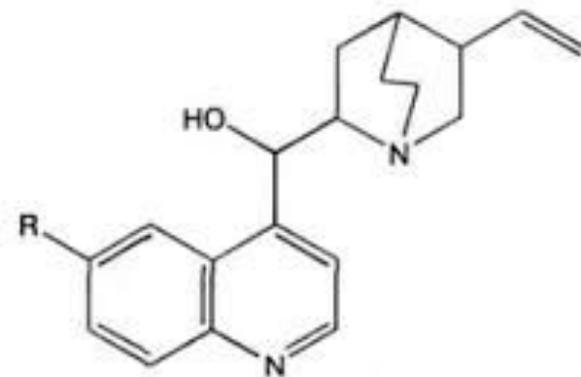


Суфентанил, 1974



Метадон (1937, Eli Lilly)

Хинное дерево – Хинин



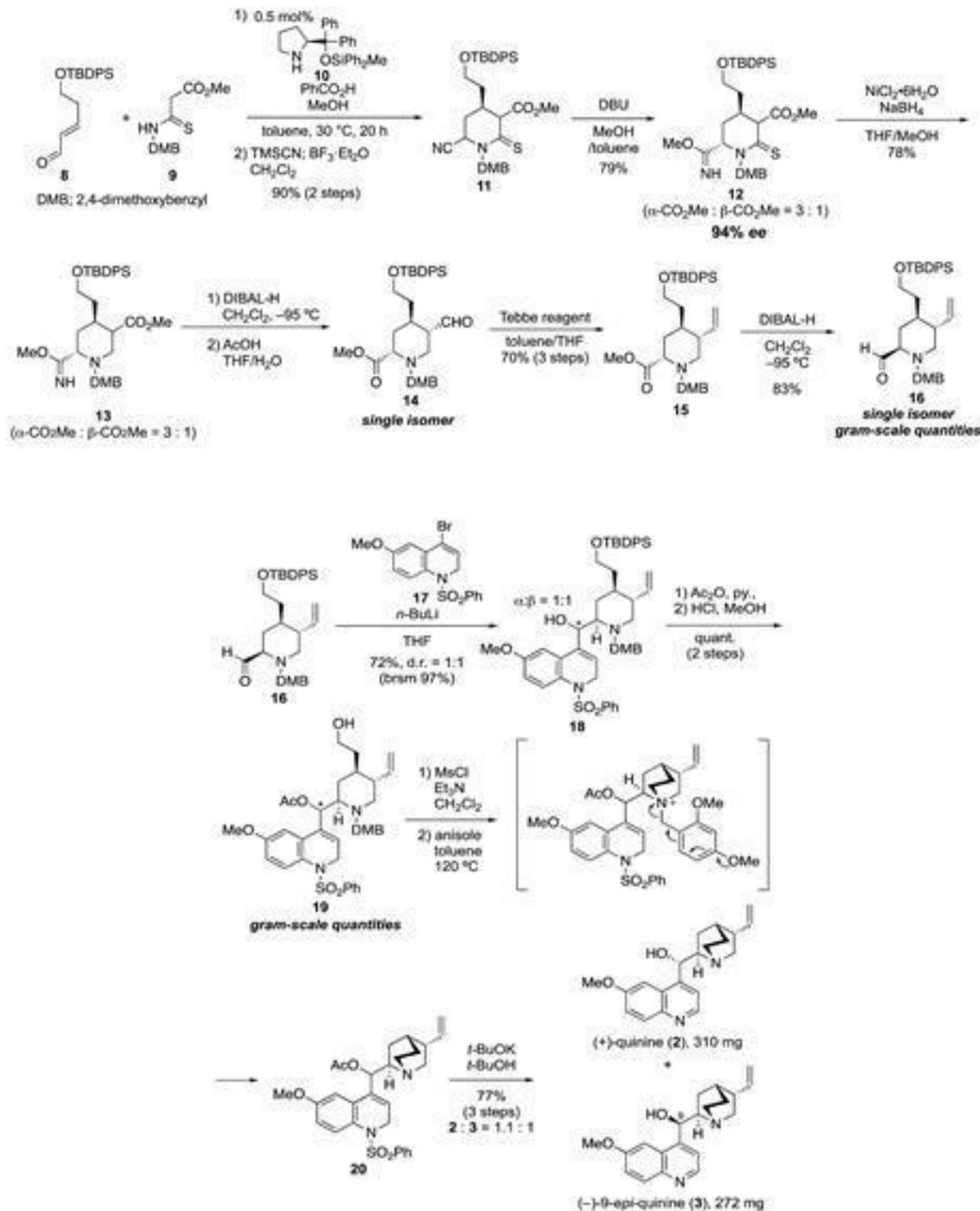
R = OCH₃ — хинин (хинидин)

R = H — цинхонин (цинхонидин)

Полный синтез Хинина и Нобелевская премия

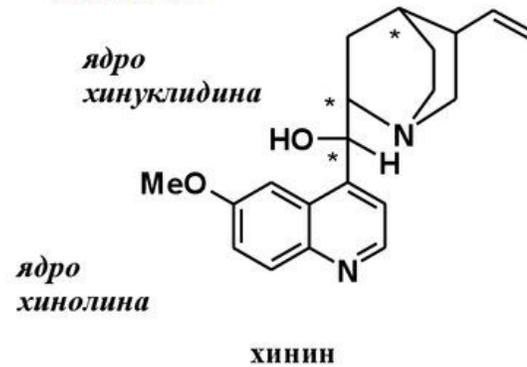


Роберт Бёрнс Вудворд (англ. Robert Burns Woodward; 10 апреля 1917, Бостон, Массачусетс — 8 июля 1979, Кембридж, Массачусетс) — американский химик-органик. Лауреат Нобелевской премии по химии за 1965 год.

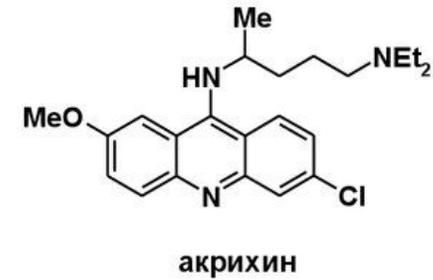
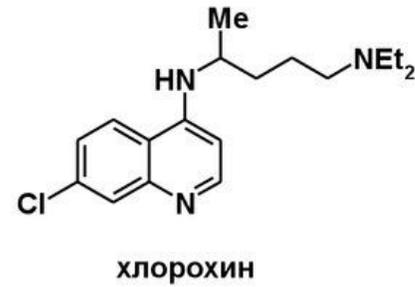


ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА И ИЗОХИНОЛИНА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В МЕДИЦИНЕ

Хинин



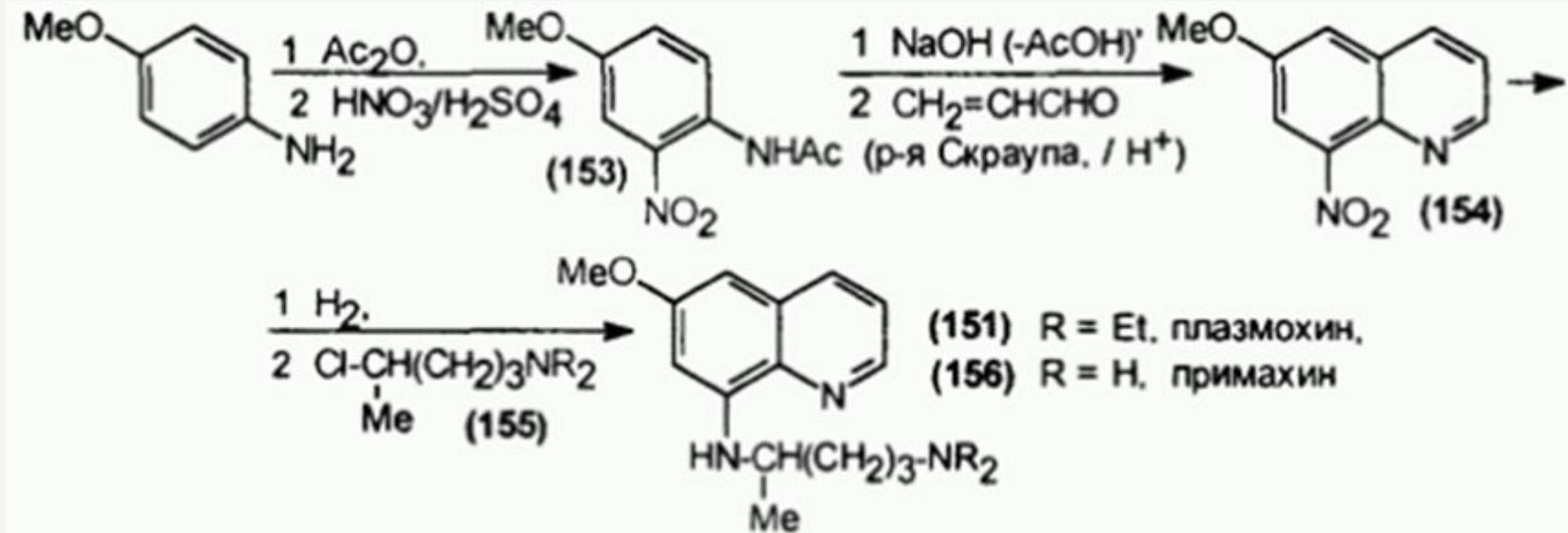
Антималарийные препараты



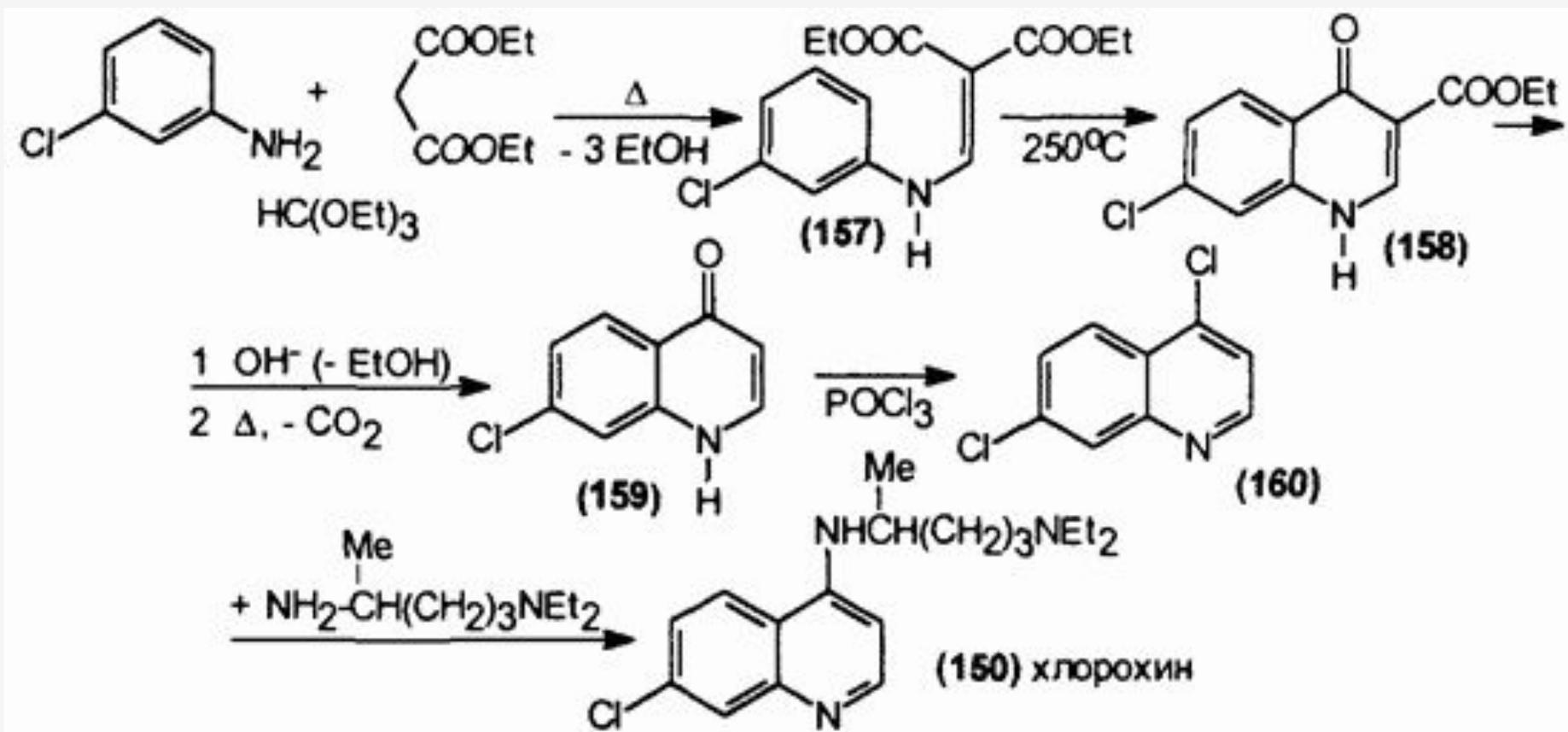
Антибактериальные препараты фторхинолонового ряда



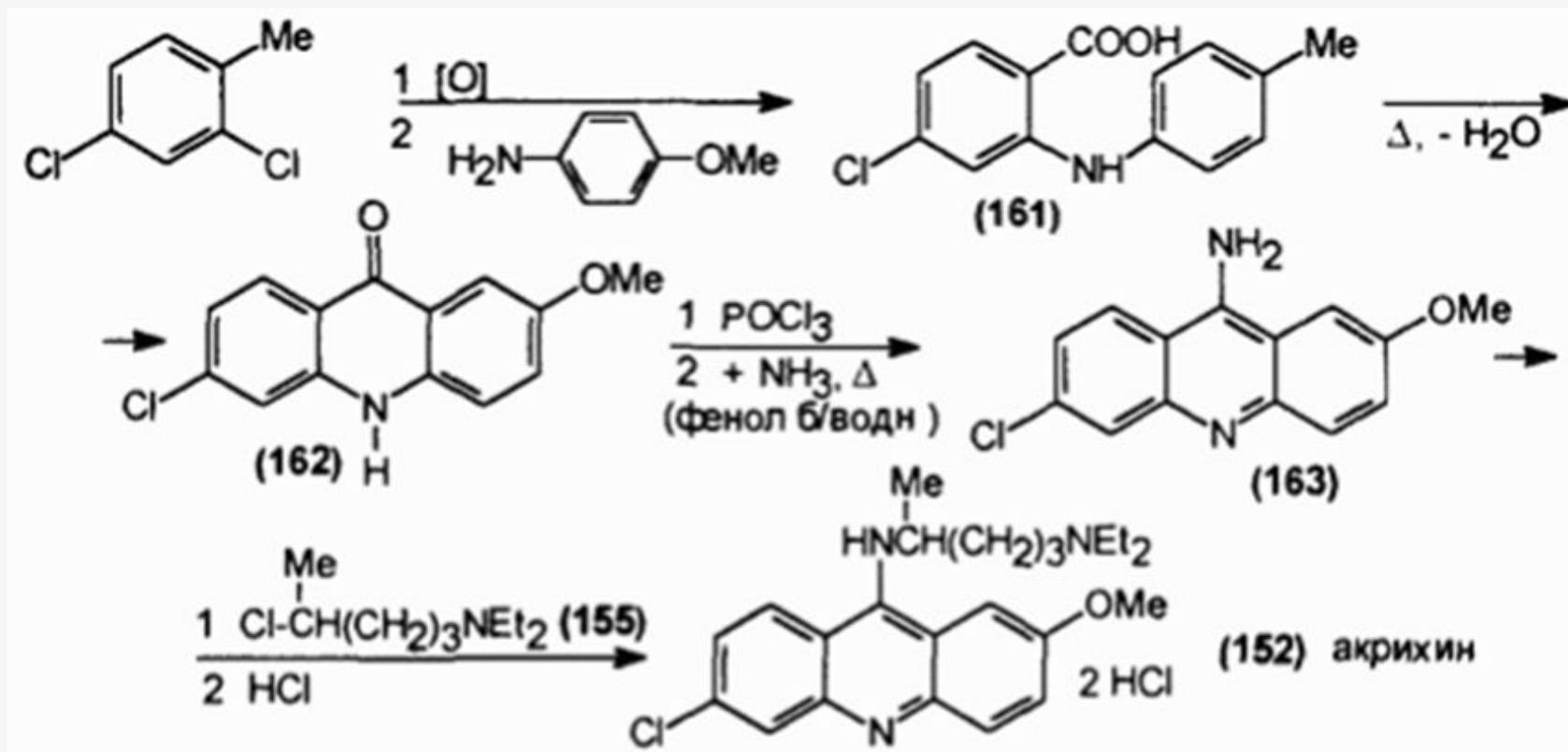
Плазмохин и Примахин



Хлорохин



Акрихин



Migraines, Névralgies, Rhumatismes

Demandez à
votre Pharmacien



l'Aspirine
"USINES du RHÔNE"

En TUBES de 20 COMPRIMÉS

LABORATOIRE des PRODUITS USINES du RHÔNE
21, Rue Jean Goujon, PARIS

Aspirine



20 Originaltabletten zu 0,5g

ASPIRIN



Eingetragene Warenzeichen

Spezialpackung für Deutschland.
Die Ausfuhr dieser Packung ist untersagt.

»Bayer« Leverkusen
I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT

Феликс Хоффман



Bayer

Краткая история Аспирина

В конце XVIII века был открыт салицин — элемент, ответственный за лечебное воздействие отвара ивовой коры, который обладал мощнейшим жаропонижающим действием. Он стоил дорого из-за сложности производства, а салициловая кислота действовала хуже и имела сильный побочный эффект — разрушала желудочно-кишечный тракт больного.

Еще отец современной медицины Гиппократ, живший приблизительно между 460 и 377 г. до н.э. оставил исторические записи об обезболивании, в том числе с применением порошка из коры и листьев ивы, облегчающего головные боли и лихорадки.

В 1838 году салициловая кислота была впервые выделена из ивовой коры итальянским химиком Рафэлем Пириа.

В 1853 году Шарль Герхардт нейтрализовал салициловую кислоту натрием (салицилат натрия) и ацетилхлоридом, получив ацетилсалициловую кислоту. Продукт Герхардта действовал, но он не хотел продавать его и забросил свое открытие. После него ацетилсалициловая кислота была синтезирована французским ученым Шарлем Фредериком Жераром в 1853 году, основой служила все та же кора дерева ивы.

В 1859 году профессор химии Герман Кольбе из Марбургского университета раскрыл химическую структуру салициловой кислоты, что позволило в 1874 году открыть в Дрездене первую фабрику по ее производству. В 1875 году для лечения ревматизма и в качестве жаропонижающего средства был применен салицилат натрия.

10 августа 1897 года немецкому химику Феликсу Хоффманну удалось получить ацетилсалициловую кислоту. Клинические испытания продолжались полтора года. Аспирин стал официальной торговой маркой компании Bayer 6 марта 1899 года. С этого момента началась эра эффективных обезболивающих.

Согласно законам Германской империи того времени, химические соединения не подлежали патентованию, но можно было зарегистрировать уникальный товарный знак. Поэтому для именования нового препарата придумали слово «аспирин». «А» от «ацетила», «spirig» — от латинского названия травы лабазник — spirea, богатой салицином, «in» — как типичное окончание для слова, обозначающего лекарственный препарат.

Сначала аспирин продавался в виде порошка, а с 1904 года — уже в форме таблеток, а с 1915 года — без рецепта. Аспирин, будучи недорогим, эффективным и относительно безвредным, быстро стал самым популярным обезболивающим.

К слову, болеутоляющие и противовоспалительные свойства аспирина обнаружили гораздо позже, чем его жаропонижающий эффект.

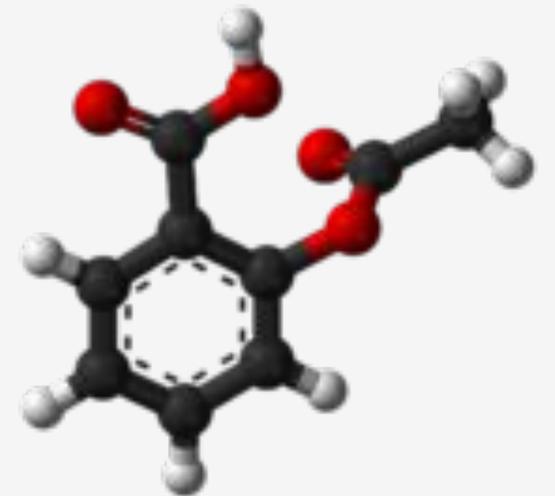
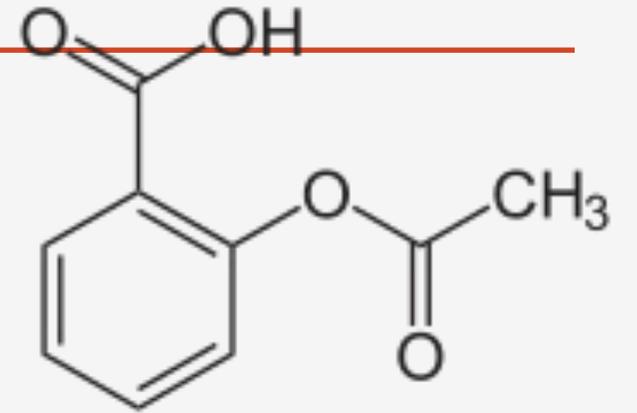
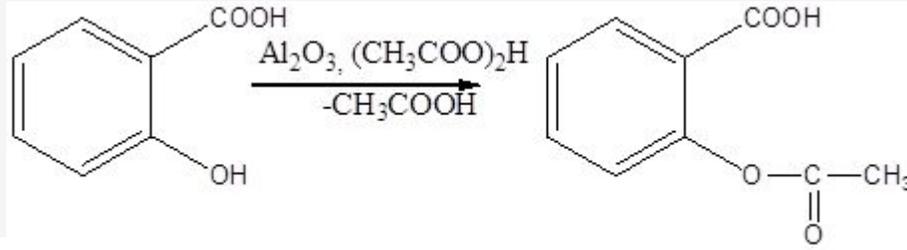
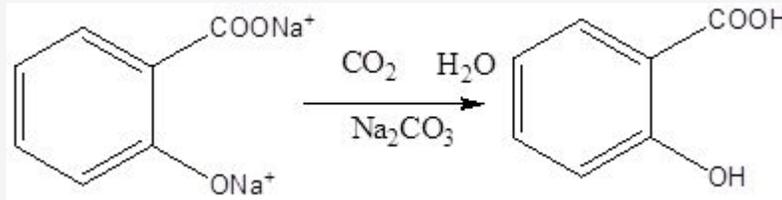
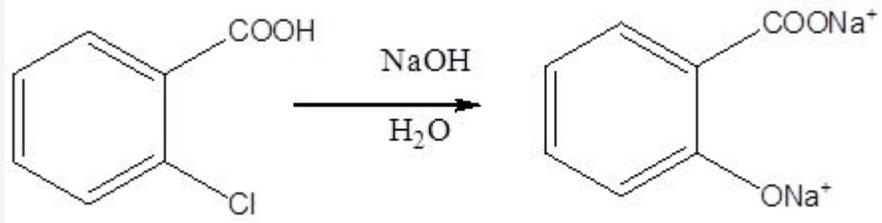
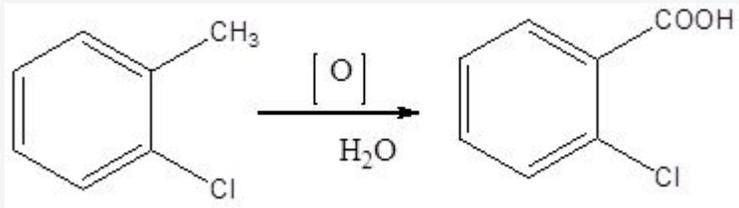
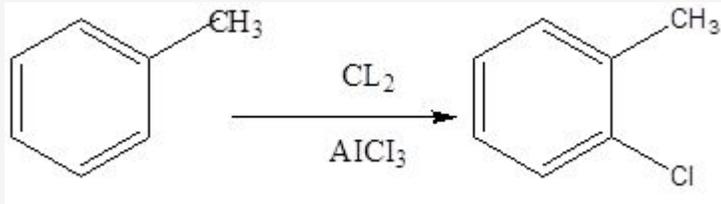
Открытие Феликса Хоффманна было основано на работах ученых-предшественников — француза Шарля Герхардта и англичанина Олдера Райта. После триумфального открытия аспирина Хоффман проработал на Bayer всю свою жизнь.

Доктор Артур Айхенгрюн, попавший в 1944 году в концлагерь, перед смертью опубликовал статью, посвященную 50-летию аспирина, в которой приписал изобретение себе. Споры о том, кто же именно был подлинным изобретателем аспирина, не утихали после публикации этой статьи еще долго.

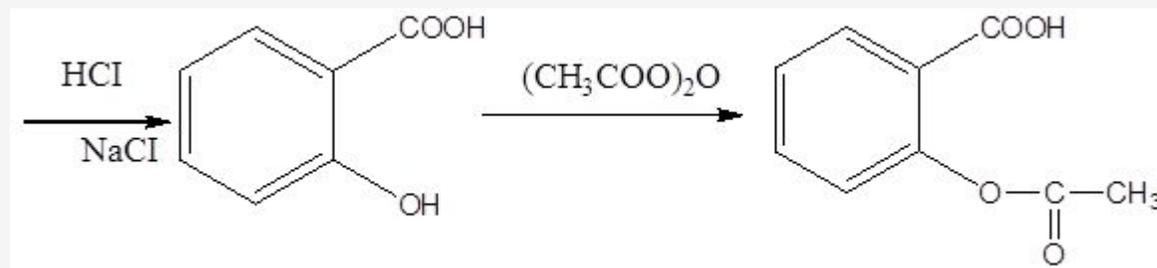
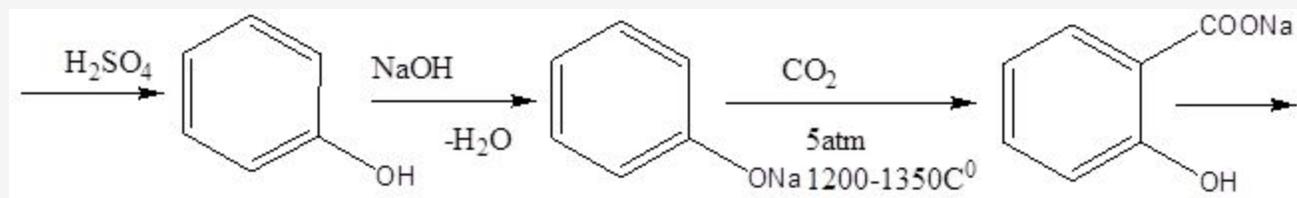
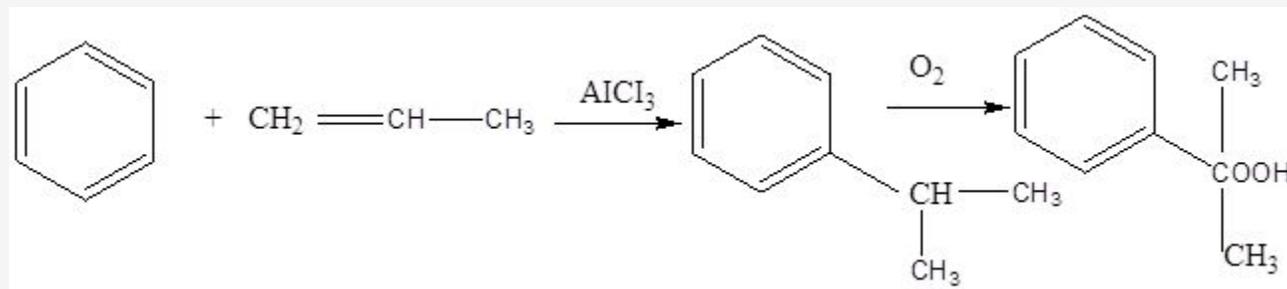
После Второй мировой войны калифорнийский врач Лоуренс Крейвен опытным путем обнаружил, что аспирин серьезно снижал риск кардиологических заболеваний. Сегодня большая часть аспирина используется именно с этой целью — для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1952 году появился детский аспирин щадящей концентрации, а в 1969 таблетки аспирина включили в аптечки астронавтов «Аполлона».

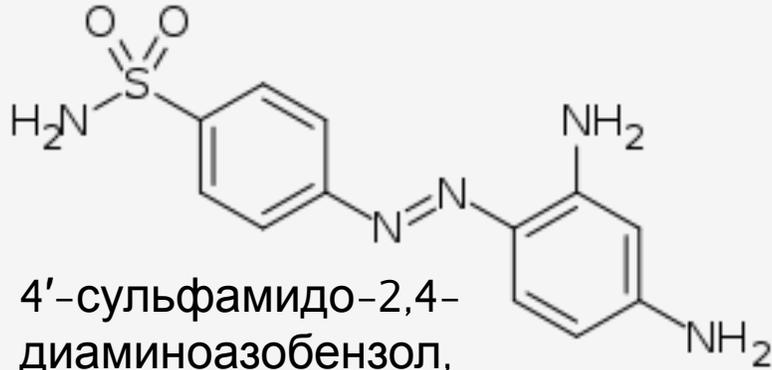
Промышленный способ синтеза Аспирина



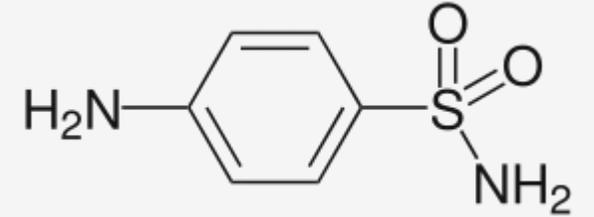
Промышленный способ синтеза Аспирина-2



Сульфаниламид



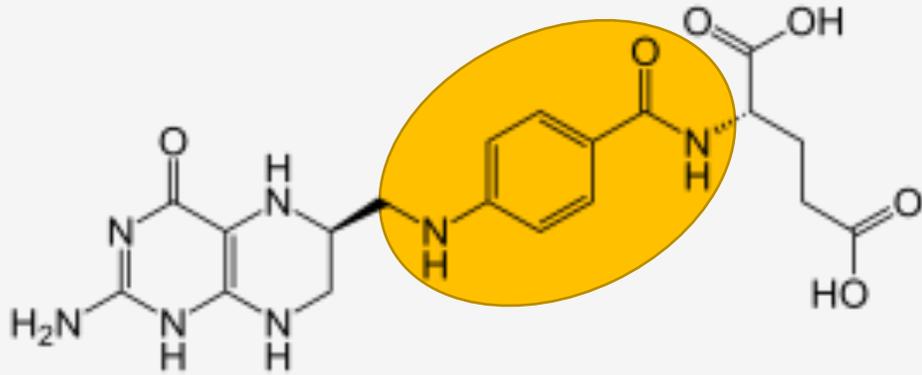
4'-сульфамидо-2,4-
диаминоазобензол,
красный стрептоцид,
красный пронтозил,
руберол



Герхард Йоханнес Пауль Домагк

немецкий патолог и бактериолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1939 год с формулировкой «за открытие антибактериального эффекта пронтозила»

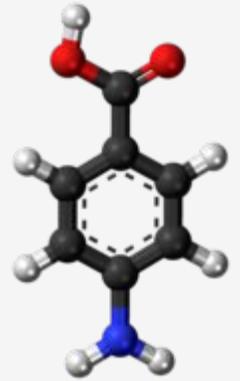
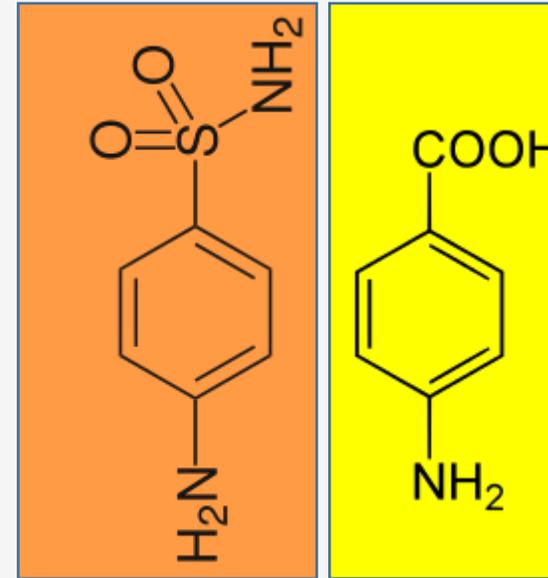
Парааминобензойная кислота и фолиевая кислота



Тетрагидрофолат - это кофермент, участвующий во многих реакциях, особенно при метаболизме аминокислот и нуклеиновых кислот. Является донором одноуглеродной группы. Получает атом углерода путём образования комплекса с формальдегидом, который образуется в других реакциях.

Недостаток тетрагидрофолата вызывает анемию.

Концентрация тетрагидрофолата снижается под действием лекарственного препарата ([цитостатика](#)) метотрексата, который используют для остановки синтеза нуклеотидов.



Спасибо за внимание

