

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА И ПИПЕРАЗИНА

природы из группы галогенпроизводных углеводородов жирного ряда; спиртов; фенолов; альдегидов; ароматических и алифатических аминов; алифатических, ароматических карбоновых кислот и бензосульфокислот; производных пяти - и шестичленных гетероциклов

<u>Конкретные цели:</u>

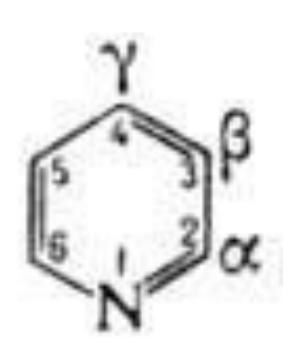
- Предложить и объяснить физические и физико-химические методы анализа органических лекарственных веществ.
- Усвоить свойства лекарственных средств алифатической структуры (галогенпроизводные алифатических углеводородов, производные спиртов и альдегидов, карбоновых кислот и их солей, аминокислот, простых и сложных эфиров, ароматических соединений).
- Предложить методы получения лекарственных средств алифатической структуры.
- Предложить методы получения лекарственных средств ароматической структуры.
- Предложить методы получения лекарственных средств гетероциклической структуры.

Анализ качества лекарственных средств органической природы из группы галогенпроизводных углеводородов жирного ряда; спиртов; фенолов; альдегидов; ароматических и алифатических аминов; алифатических, ароматических карбоновых кислот и бензосульфокислот; производных пяти - и шестичленных гетероциклов

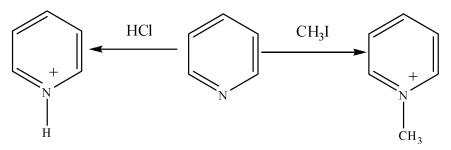
<u>Конкретные цели:</u>

- Объяснять особенности методов анализа лекарственных средств алифатической, ароматической и гетероциклической структуры.
- Использовать химические методы анализа органических лекарственных средств алифатической, ароматической и гетероциклической структуры, оценить качество исследуемых субстанций.
- Объяснять особенности хранения лекарственных средств алифатической структуры (галогенпроизводные алифатических углеводородов, производные спиртов и альдегидов, карбоновых кислот и их солей, аминокислот, простых и сложных эфиров, ароматических и гетероциклических соединений) и их применение в медицине.

- Пиридин шестичленный гетероцикл с одним атомом азота. По строению можно рассматривать как молекулу бензола, у которого -СН= группа заменена атомом азота.
- Пиридин обладает ароматическими свойствами и подобно ароматическим соединениям сульфируется, нитруется, галогенируется, но труднее бензола.
- Электрофильной атаке подвергается βположение, а нуклеофильной α- и γ-.

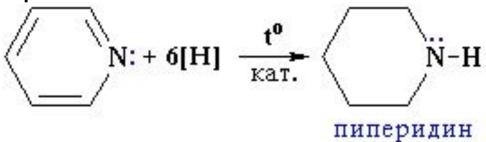


1. Легко вступает в реакции кватернизации с образованием четвертичных солей



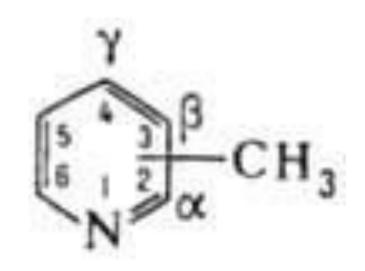
2. С сильными минеральными кислотами образует соли.

Строение пиридина доказывает, что присоединяя 6 атомов водорода, пиридин легко превращается в пиперидин (пентаметиленимин), обладающий свойствами вторичных алифатических аминов.



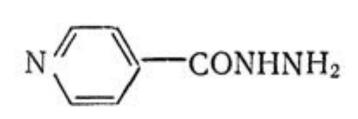
Если пиридин слабое основание Кд = 1,8*10⁻⁹, то пиперидин, как вторичный алифатический амин обладает довольно сильными основными свойствами.

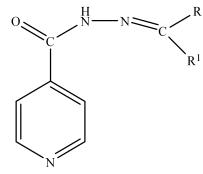
- Пиридин, как и бензол, являются **весьма** токсичными веществами.
- Пиридин и его производные широко используются как исходные продукты синтеза многих лекарственных веществ. Производные пиридина и пиперидина являются структурными фрагментами ряда алкалоидов, витаминов, синтетических лекарственных веществ, широко используются в медицине.
- Сам пиридин используют как реактив при неводном титровании. Эта жидкость летуча и ядовита, действует на ЦНС. Получают пиридин, а так же его метилзамещенные (пиколины) из каменноугольной кислоты.



ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА







Пиридин-4-карбоновая кислота

Гидразид изоникотиновой кислоты

Гидразон изоникотиновой кислоты

Исходным продуктом для синтеза этих веществ является γ -пиколин, фракция оснований каменноугольного дегтя ($t^0_{\text{кип.}} = 140\text{-}145^0\text{C}$)

ПРЕПАРАТЫ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Основные функциональные группы

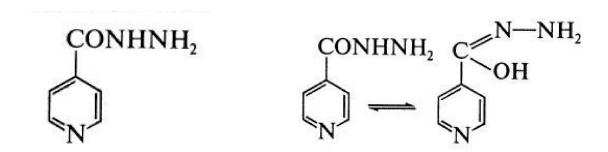
- Гидразидная (продукт ацетилирования гидразида)
- Гидразонная (продукт конденсации производных гидразина с альдегидом или кетоном)
- Пиридиновый цикл
- Остаток альдегидной или кетонной компонентов.

Количественное определение:

- Кислотно-основное титрование в неводной среде.
- Методы основанные на окислительно-восстановительных реакциях.
- По остатку альдегидной компоненты.

Свойства: Твердые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде, кроме гидразида. Обладают слабыми основаниями за счет атомов азота пиридинового цикла, довольно высокие восстановительные свойства (остаток гидразина в структуре гидразона).

ISONIAZIDUM TUBAZIDUM

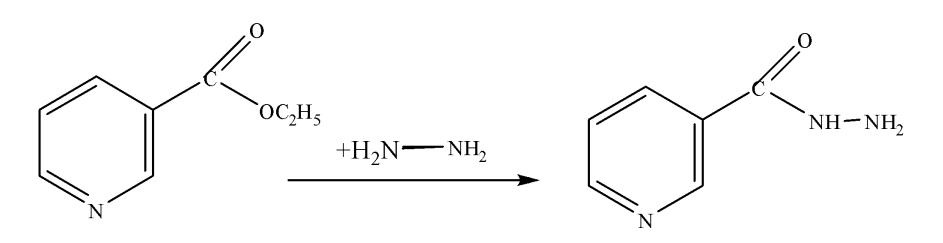


Гидразид изоникотиновой кислоты

- Впервые получен в **1912** год **Майером**, а в 1952 году установлена его активность.
- Свойства: Белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса, легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, мало растворим в хлороформе, нерастворим в эфире.

ISONIAZIDUM TUBAZIDUM

Получение:



ISONIAZIDUM TUBAZIDUM

Идентификация:

- 1. ИК-спектр
- $2. t^{0}$ -плавления
- 3. К водному раствору прибавляют p-p ванилина образуется осадок желтого цвета. $t_{пл}^0$ = 226-231°C.

CONHNH₂

$$+ \qquad \qquad \qquad \qquad CHONN = CH$$

$$+ H_2O$$

$$OCH_3$$

$$OH$$

$$OCH_3$$

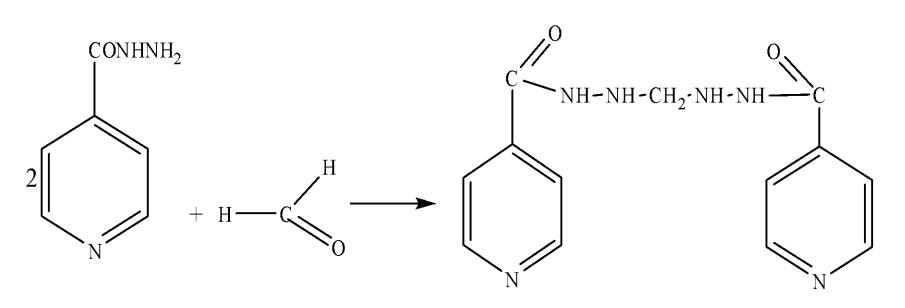
METHAZIDUM

1,1`-Метилен-бис-(изоникотиноилгидразон)

Свойства: Белый или белый с кремовым оттенком порошок без запаха. При кипячении с водой разлагаются с выделением формальдегида. Практически нерастворим в воде, спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в минеральных кислотах.

METHAZIDUM

<u>Получают</u> конденсацией изониазида с формальдегидом.



PHTHIVAZIDUM

3-Метил-4-оксибензилидингидразид изоникотиновой кислоты

Описание: Светло-желтый или желтый кристаллический порошок с слабым запахом ванилина.

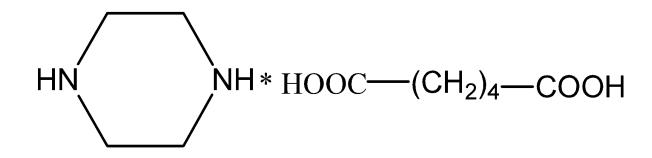
Растворимость: Очень мало растворимый в воде, мало в спирте, легко в кислотах и щелочах.

PHTHIVAZIDUM

Получают конденсацией изониазида и ванилина

CONHNH₂ C
$$H$$
 CONHN=CH OCH_3 OCH_3 OCH_3 OCH_3

PIPERAZINI ADIPINAS

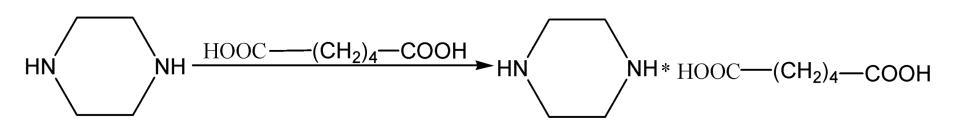


Пиперазина адипинат С₁₀H₂₀N₂O₄ М.м. 232,3

Свойства: Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, практически не растворим в этиловом спите и эфире. $T_{nn} = 250 \, ^{0}\text{C}$ (с разложением).

PIPERAZINI ADIPINAS

Получение



ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Державна фармакопея України. 1-е вид. Х.: РІРЕГ, 2001. 556 с.
- Державна фармакопея України. 1-е вид., Доповнення 1. X.: PIPEГ, 2004. 494 с.
- Державна фармакопея України. 1-е вид., Доповнення 2. X.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
- Державна фармакопея України. 1-е вид., Доповнення 3. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с.
- Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П. О.Безуглого. Вінниця, НОВА КНИГА, 2008.- 560 с.
- Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. ІІІ-ІV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; За ред. П.О. Безуглого. Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. 240 с.
- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Учебн. пособие / В.Г. Беликов 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 624с.
- От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И. С. Гриценко и др.; Под ред. В.П. Черных. Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы. 2005. 1244 с.

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Туркевич М. Фармацевтична хімія / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик. Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003. 464 с.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. 3-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 640 с.
- Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия.— В 2-х Т.— М.: Медицина, 1976.— Т.
 I.— 780 с., Т. II.— 827 с.
- Сливкин А.И. Функциональный анализ органических лекарственных веществ / А.И. Сливкин, Н.П. Садчикова / под ред. Академика РАМН, проф. А.П. Арзамасцева. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. 426 с.
- Закон України "Про лікарські засоби" від 4.04.1996 р. // Провизор Юридические аспекты фармации. 1999. Спец. вып. С. 34-37.
- Закон України. Про внесення змін до Закону України "Про лікарські засоби" (щодо до запобігання зловживання у сфері обігу лікарських засобів).
 Юридичні аспекти фармації. – 2008. – №5. – С. 49-59.
- Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки".
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп.
 М.:РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2009. 1206 с.

Информационные ресурсы

- http://www.sphu.org/
- http://www.diklz.gov.ua/
- http://www.ukrndnc.org.ua/
- http://www.stateinsp.kiev.ua/
- http://www.dimoz.kiev.ua