



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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА И ПИПЕРАЗИНА

доц. Кучеренко Л.И., 2016

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

Конкретные цели:

- 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.

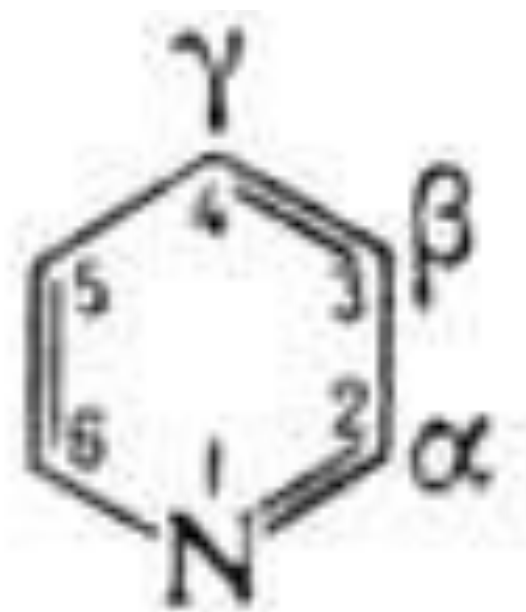
Анализ качества лекарственных средств органической природы из группы галогенпроизводных углеводородов жирного ряда; спиртов; фенолов; альдегидов; ароматических и алифатических аминов; алифатических, ароматических карбоновых кислот и бензосульфокислот; производных пяти - и шестичленных гетероциклов

Конкретные цели:

- 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.

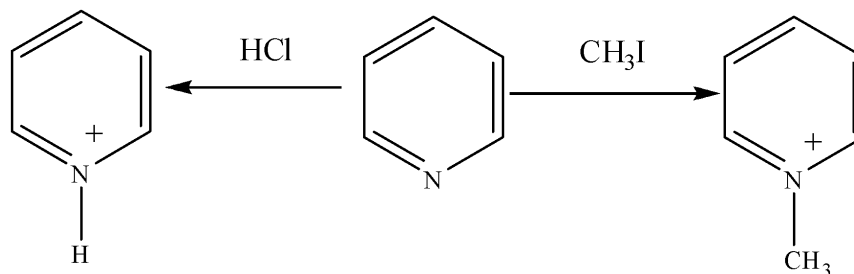
ПИРИДИН. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

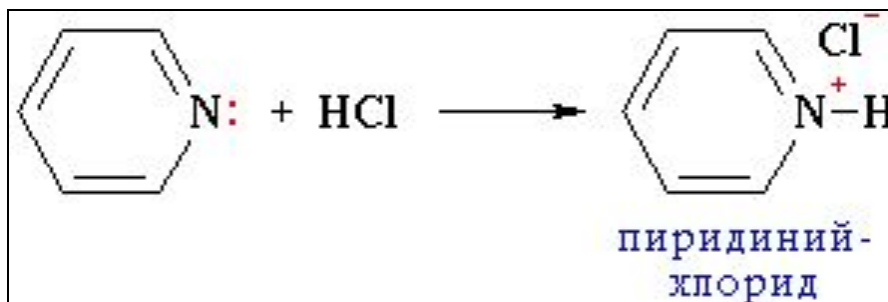


ПИРИДИН. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

1. Легко вступает в реакции кватернизации с образованием четвертичных солей

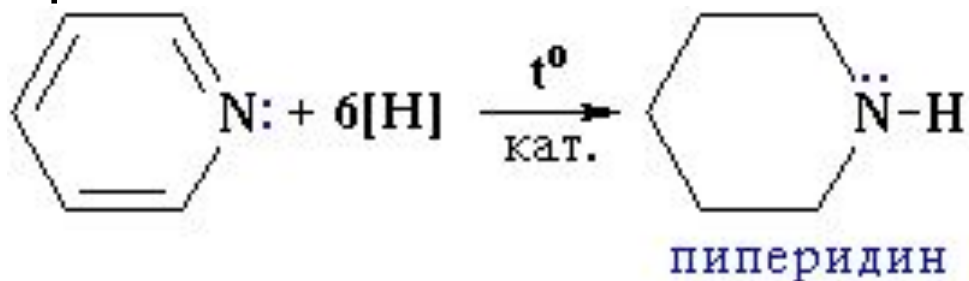


2. С сильными минеральными кислотами образует соли.



ПИРИДИН. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

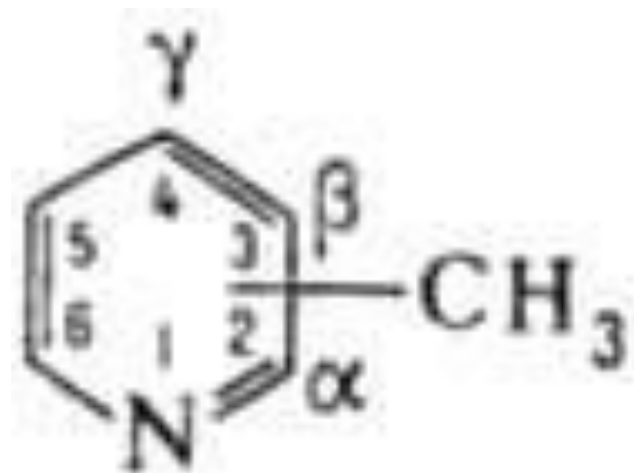
Строение пиридина доказывает, что присоединяя 6 атомов водорода, пиридин легко превращается в пиперидин (пентаметиленимин), обладающий свойствами вторичных алифатических аминов.



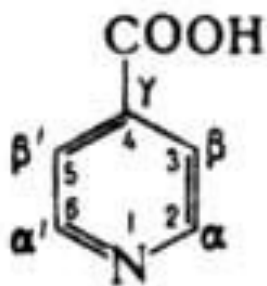
Если пиридин слабое основание $K_d = 1,8 \cdot 10^{-9}$, то пиперидин, как вторичный алифатический амин обладает довольно сильными основными свойствами.

ПИРИДИН. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

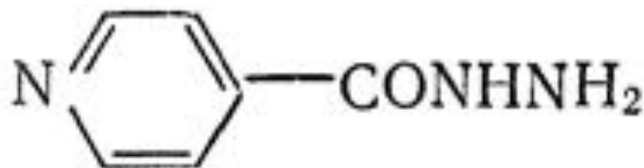
- Пиридин, как и бензол, являются весьма токсичными веществами.
- Пиридин и его производные широко используются как исходные продукты синтеза многих лекарственных веществ. Производные пиридина и пиперидина являются структурными фрагментами ряда алкалоидов, витаминов, синтетических лекарственных веществ, 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.



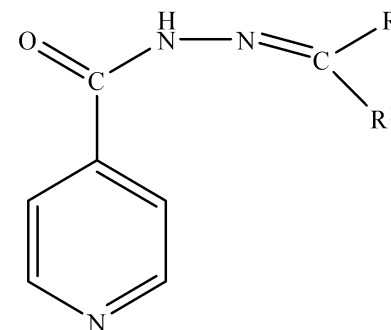
ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



Пиридин-4-карбоновая кислота

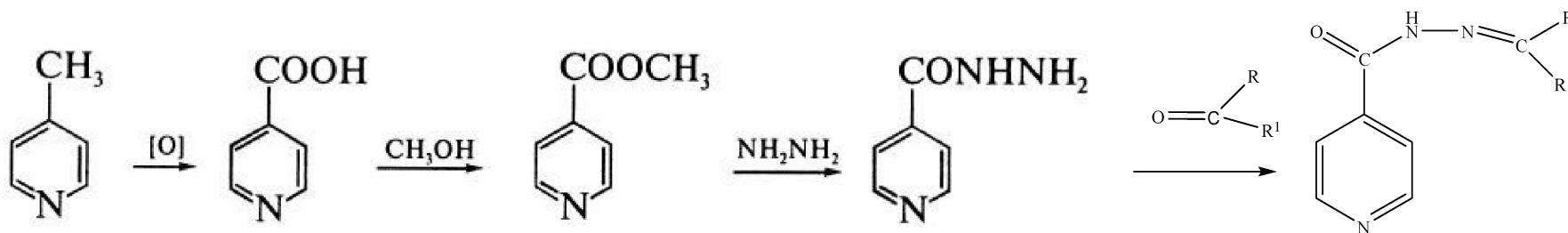


Гидразид изоникотиновой кислоты



Гидразон изоникотиновой кислоты

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



ПРЕПАРАТЫ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Основные функциональные группы

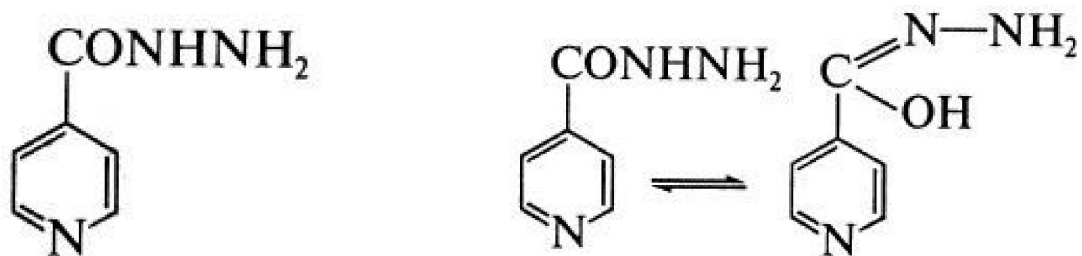
- Гидразидная (продукт ацетилирования гидразида)
- Гидразонная (продукт конденсации производных гидразина с альдегидом или кетоном)
- Пиридиновый цикл
- Остаток альдегидной или кетонной компонентов.

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

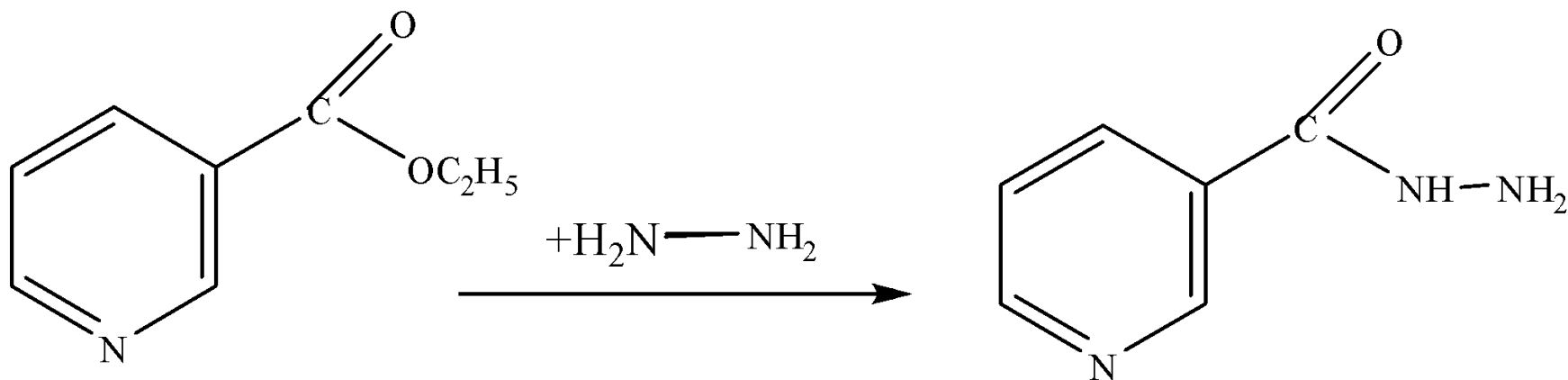


Гидразид изоникотиновой кислоты

- 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:

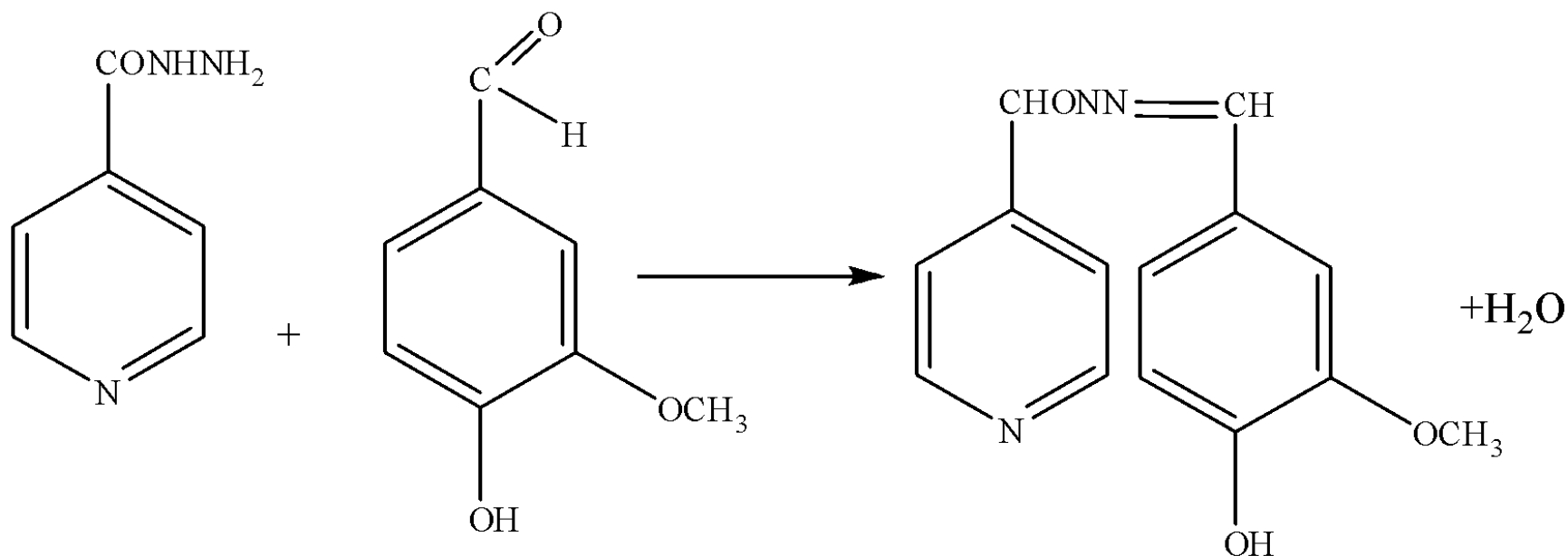


ISONIAZIDUM

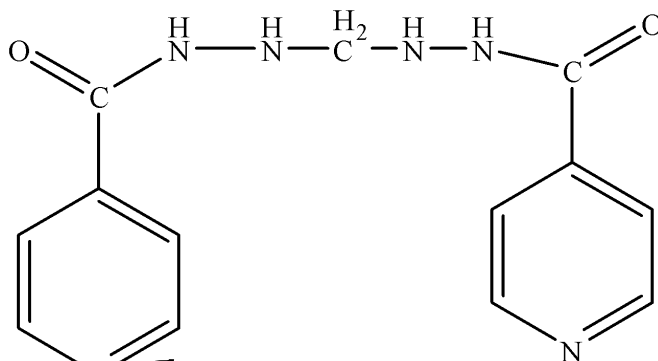
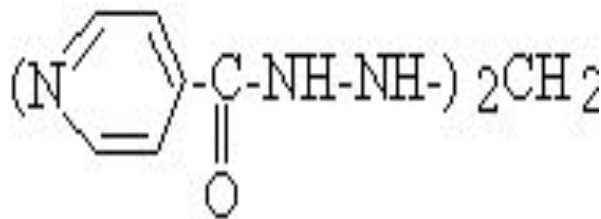
TUBAZIDUM

Идентификация:

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



METHAZIDUM

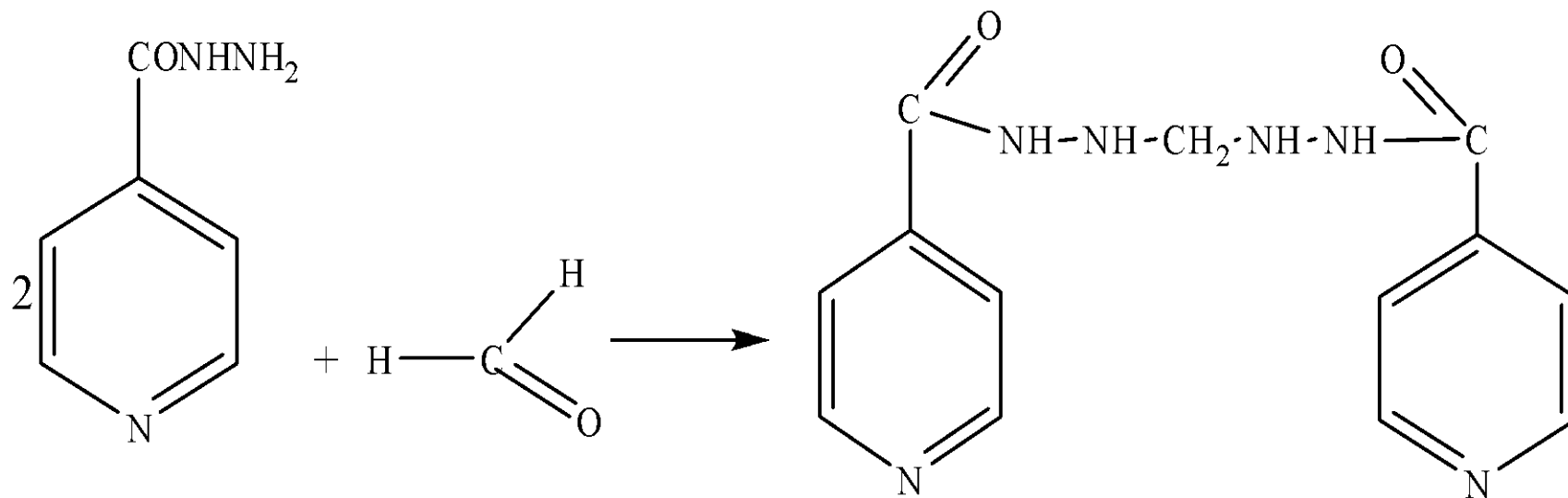


1,1'-Метилен-бис-(изоникотиноилгидразон)

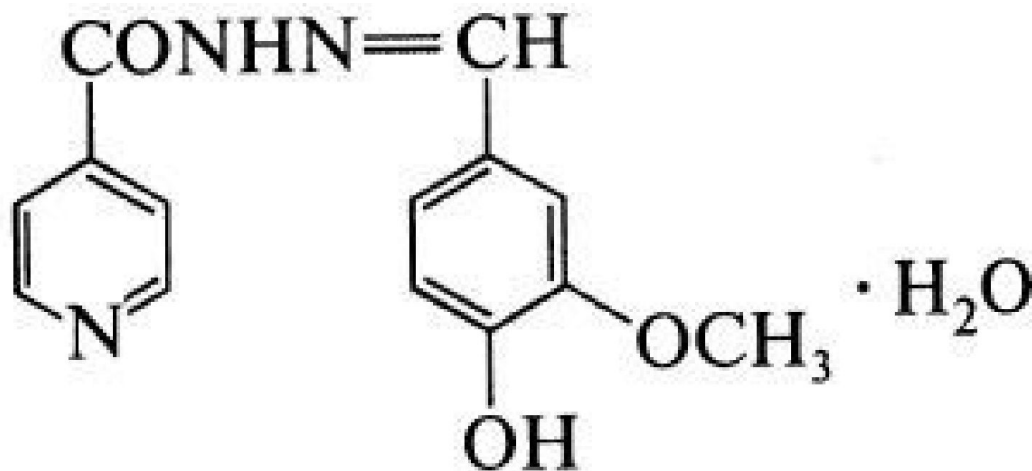
Свойства: Белый или белый с кремовым оттенком порошок без запаха. При кипячении с водой разлагаются с выделением формальдегида. Практически нерастворим в воде, спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в минеральных кислотах.

METHAZIDUM

Получают конденсацией изониазида с формальдегидом.



PHTHIVAZIDUM



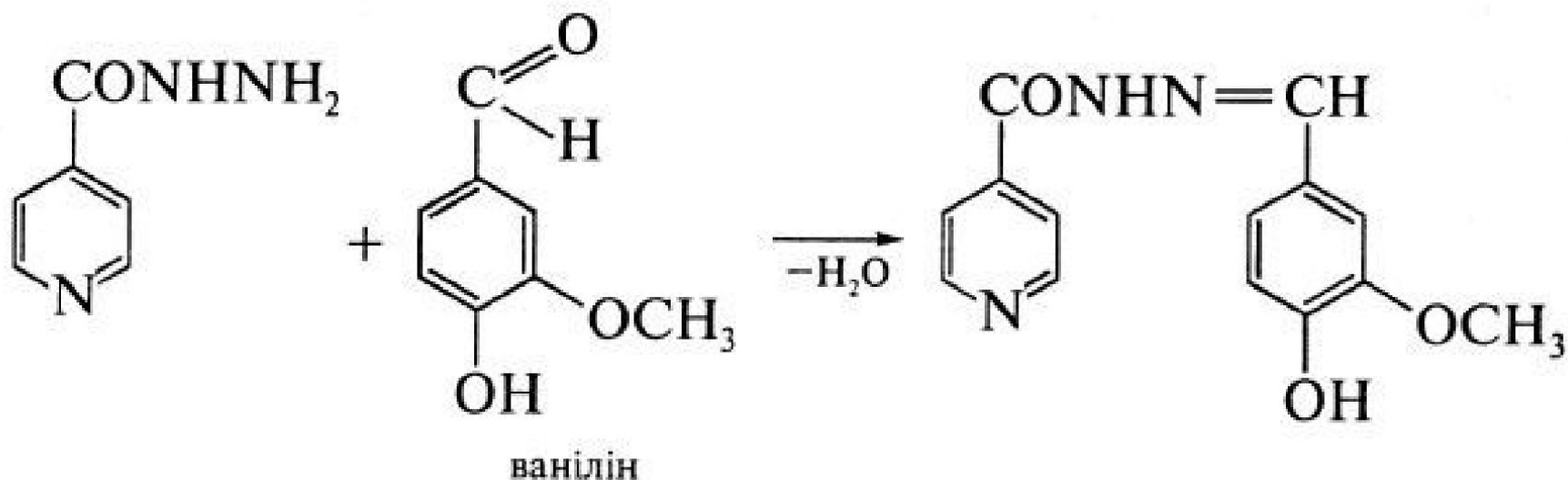
3-Метил-4-оксибензилидингидразид изоникотиновой кислоты

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

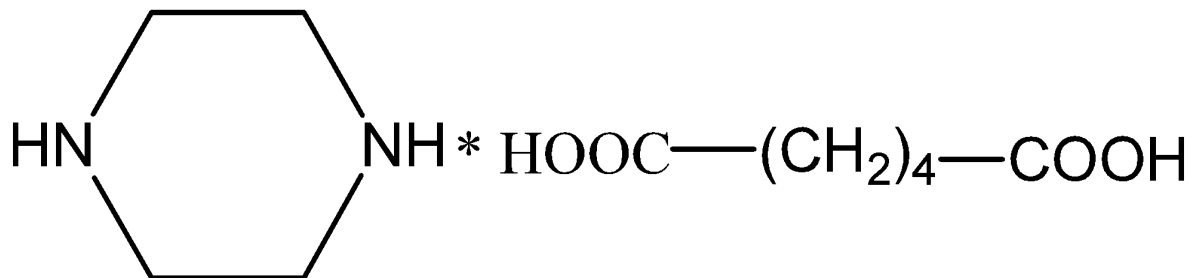
Растворимость: Очень мало растворимый в воде, мало в спирте, легко в кислотах и щелочах.

РНТНІВАЗІДУМ

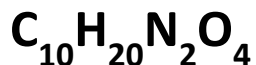
Получают конденсацией изониазида и ванилина



PIPERAZINI ADIPINAS



Пиперазина адипинат



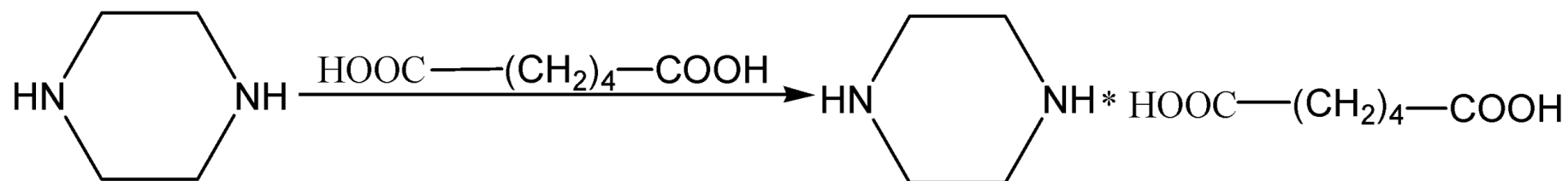
М.м. 232,3

Свойства: Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, практически не растворим в этиловом спирте и эфире.

$T_{\text{пл.}} = 250^{\circ}\text{C}$ (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. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
- Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 2. – Х.: 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. III-IV 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>