

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

**Е.А. Краснов, Е.В. Ермилова**

# **Курс лекций по фармацевтической химии**

**Часть I**

**Лекарственные средства гетероциклического ряда**

Томск  
Сибирский государственный медицинский университет  
2010

УДК 615.4 (075.8)

ББК Р 287я7 + Л 66я7

К 782

К 782 **Краснов Е.А., Ермилова Е.В.** Курс лекций по фармацевтической химии: учебное пособие. В 2-х ч. Ч. 1. Лекарственные средства гетероциклического ряда – Томск: СибГМУ, 2010. – 196 с.

Учебное пособие состоит из двух глав, включающих кислородосодержащие и азотсодержащие лекарственные средства. Наряду с общей характеристикой, классификацией и номенклатурой гетероциклических соединений приведено описание основных лекарственных веществ, являющихся производными 25 групп гетероциклов.

Материал дан в сжатой форме и включает основные характеристики веществ, начиная от физических свойств и заканчивая применением лекарственных средств. В пособие включены некоторые новые материалы из оригинальной литературы и зарубежных фармакопей, часть из которых приведена отдельным списком в виде основной и дополнительной литературы.

Предназначено для студентов 5-го и 6-го курсов заочного отделения фармацевтических факультетов и вузов.

**Рецензент:** доцент кафедры химии ГОУ ВПО СибГМУ, к.ф.н. Л.А. Тихонова

Утверждено и рекомендовано к изданию Учебно-методической комиссией фармацевтического факультета (протокол № 5 от 20 мая 2008 г.) и Центральным методическим советом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол № 3 от 9 апреля 2009 г.)

© Сибирский государственный медицинский университет, 2010

© Краснов Е.А., Ермилова Е.В., 2010

## Оглавление

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Введение.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Часть I. Лекарственные средства гетероциклического ряда....</b>                          | <b>6</b>  |
| Общая характеристика, классификация<br>и номенклатура гетероциклических соединений. . . . . | 6         |
| <b>Глава 1. Кислородсодержащие гетероциклические<br/>лекарственные средства. . . . .</b>    | <b>14</b> |
| 1.1. Производные фурана и 5-нитрофурана. . . . .  | 14        |
| 1.2. Производные бензопирана и хромана. . . . .   | 24        |
| 1.2.1. Производные бензо- $\gamma$ -пирона (флавоноиды). . . . .                            | 25        |
| 1.2.2. Производные хромана (токоферолы). . . . .  | 31        |
| <b>Глава 2. Азотсодержащие гетероциклические<br/>лекарственные средства. . . . .</b>        | <b>36</b> |
| 2.1. Производные пиррола. . . . .   | 36        |
| 2.2. Производные имидазола и имидазолина. . . . .   | 43        |
| 2.3. Производные индола. . . . .  | 47        |
| 2.4. Производные пиразола. . . . .  | 52        |
| 2.5. Производные триазола, тиазола и тиадиазола. . . . .                                    | 63        |
| 2.6. Производные ряда пиридина . . . . .  | 67        |
| 2.6.1. Производные пиридинметанола . . . . .  | 68        |
| 2.6.2. Производные пиридина. . . . .  | 69        |
| 2.6.3. Производные пиридин-3-карбоновой кислоты. . . . .                                    | 70        |
| 2.6.4. Производные пиридин-4-карбоновой кислоты. . . . .                                    | 71        |
| 2.7. Производные пиперидина. . . . .  | 87        |
| 2.8. Производные бутирофенона. . . . .  | 91        |
| 2.9. Производные тропана. . . . .   | 95        |
| 2.10. Производные экголина. . . . .   | 100       |
| 2.11. Производные хинуклидина. . . . .  | 102       |
| 2.12. Производные хинолина. . . . .   | 106       |
| 2.13. Производные фторхинолона (синтетические<br>антибактериальные средства). . . . .       | 112       |
| 2.14. Производные изохинолина. . . . .  | 118       |
| 2.15. Производные фенантренизохинолина. . . . .   | 121       |
| 2.16. Производные пиримидина. . . . .   | 128       |
| 2.16.1. Производные пиримидин-2,4,6-триона  |           |

|   |            |
|---|------------|
| (барбитуровой кислоты) . . . . .  | 129        |
| 2.16.2. Производные пиримидин-2,4-диона (урацила). . . . .                  | 135        |
| 2.17. Производные пиримидино-тиазола. . . . .                               | 141        |
| 2.18. Производные пурина. . . . .   | 147        |
| 2.18.1. Пуриновые алкалоиды. . . . .  | 150        |
| 2.18.2. Синтетические производные пурина. . . . .                           | 159        |
| 2.19. Производные птеридина. . . . .  | 164        |
| 2.20. Производные изоаллоксазина (витамины группы В <sub>2</sub> ). . . . . | 170        |
| 2.21. Производные фенотиазина. . . . .                                      | 174        |
| 2.22. Производные дибензоазепина. . . . .                                   | 181        |
| 2.23. Производные бензодиазепина и оксазина. . . . .                        | 184        |
| <b>Литература. . . . .</b>  | <b>194</b> |

## Введение

В комплексе учебных дисциплин, включающих разнообразные стороны изучения лекарственных средств, важное место принадлежит фармацевтической химии. В соответствии с прикладным характером этой дисциплины целью курса является раскрытие методологии создания, оценки качества, стандартизации лекарственных средств на основе общих закономерностей химико-биологических наук, их частных проявлений.

Базой фармацевтической химии являются закономерности химических наук (бионеорганической, органической, аналитической, физической химии), а также навыки и умения, которыми должны владеть студенты после прохождения базисных химических предметов, так как задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, используемых в анализе лекарственных веществ.

Несмотря на наличие некоторых учебников (Беликов В.Г. Специальная фармацевтическая химия. - М., 2007. Ч. 2. и учебного пособия под ред. Арзамасцева А.П. - М., 2004), в них, с одной стороны, отсутствует ряд лекарственных препаратов, включенных в программу, а с другой – изложение материала представляет определенные затруднения для студентов заочного отделения, для которых необходимо более доступное изложение обширного материала с разъяснением химизма реакций, лежащих в основе идентификации и количественного определения. Указанную цель преследует данное учебное пособие, в котором отобраны наиболее важные лекарственные вещества, информация о которых дана по единой схеме: латинское и химическое названия, структурная формула, описание свойств, подлинности, чистоты, количественного определения, хранения и применения.

Авторы выражают надежду, что данное учебное пособие будет полезно студентам-заочникам в изучении важных вопросов контроля качества лекарственных средств.

## **Часть I. Лекарственные средства гетероциклического ряда**

### **Общая характеристика, классификация и номенклатура гетероциклических соединений**

**Гетероциклические соединения** – это такие органические соединения циклического строения, в молекулах которых, наряду с атомами углерода, в циклах содержатся и атомы других элементов, чаще всего кислорода, азота и серы.

В образовании циклов могут принимать участие атомы многих элементов, например селена, фосфора, мышьяка, ртути, никеля и др., однако наибольшее значение имеют гетероциклические соединения, в цикл которых входят атомы азота, кислорода и серы. Гетероциклические соединения, в особенности содержащие в циклах атомы азота и кислорода, чрезвычайно широко распространены в природе в виде алкалоидов, витаминов, пигментов и играют очень важную роль в биологических процессах.

К гетероциклическим соединениям (ГС) принадлежит примерно половина известных природных веществ, таких как хлорофилл растений, гемин крови, пигменты желчи, нуклеиновые кислоты, ферменты, алкалоиды, пенициллины, ряд витаминов и др. Свыше половины применяемых в медицине лекарственных веществ (ЛВ) относятся к группе ГС.

Источниками получения биологически активных природных веществ, имеющих гетероциклическую структуру, служат продукты растительного и животного происхождения. Многие из них применяют в качестве ЛВ или исходных продуктов их синтеза.

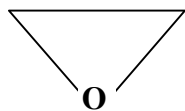
ГС очень разнообразны; они отличаются между собой размером цикла, природой и числом гетероатомов, степенью ненасыщенности. Кроме того, они могут содержать различные заместители; наконец, известно очень много соединений, у которых гетероциклические кольца конденсированы друг с другом или с ароматическими ядрами.

Все это вместе взятое в сочетании с возрастающим значением гетероциклических соединений привело к тому, что общее число известных гетероциклических соединений значительно превышает число соединений жирного ряда.

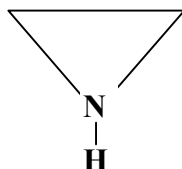
## Классификация гетероциклических соединений

Принимая во внимание число, природу и взаимное расположение атомов, образующих гетероциклы, различают следующие основные группы:

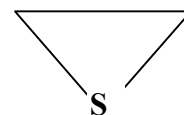
### 1. Трехчленные гетероциклы с одним гетероатомом



Этиленоксид



Этиленимин  
(азиридин)



Этиленсульфид

Трехчленными гетероциклическими соединениями являются этиленоксид (окись этилена), этиленимин (азиридин) и этиленсульфид, которые, также как и соединения, содержащие четырехчленные циклы, например окись триметилена, очень реакционноспособны. В этих соединениях, наряду с лактонами, ангидридами, имидами и циклическими эфирами двухосновных кислот, цикл очень легко расщепляется.

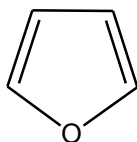
Указанные соединения лишь по чисто формальным признакам относятся к ГС. Обычно типичными ГС считают такие, в которых цикл сравнительно стоек и сохраняется при многих химических превращениях.

Как и в алициклическом ряду, из ГС наибольший интерес представляют соединения с ненапряженными 5- и 6-членными циклами, отличающиеся сравнительно большой прочностью.

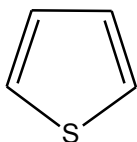
### 2. Пятичленные гетероциклические соединения

#### А) 5-членные ГС с одним гетероатомом

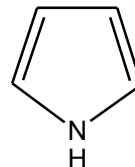
Сюда относят следующие важнейшие соединения:



Фуран



Тиофен

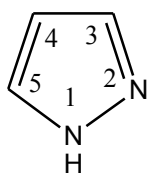


Пиррол

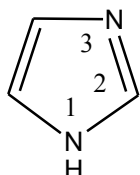
Из них наибольшее значение имеет пиррол, так как к производным пиррола относятся такие алкалоиды, как атропин, скополамин, кокаин и большая группа синтетических и

полусинтетических ЛВ, таких как тропafen, тропацин, поливинилпирролидон, пирацетам, каптоприл, тавегил и др.

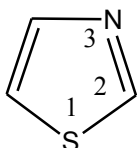
### Б) 5-членные ГС с двумя гетероатомами



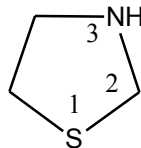
Пиразол



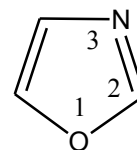
Имидазол



1,3-Тиазол



1,3-Тиазолидин



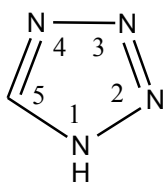
1,3-Оксазол

Производные пиразола в природе не встречаются, некоторые его синтетические производные (феназин, метамизол-натрий, фенилбутазон, йодантипирин) находят широкое применение в качестве жаропонижающих, болеутоляющих, противовоспалительных и противовирусных средств.

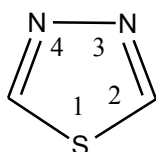
Тиазольный цикл содержится во многих природных соединениях: пенициллинах, тиамине, сульфатиазоле, фамотидине и др.

Имидазольное кольцо входит в состав природных соединений: пилокарпина, гистамина, гистидина и других физиологически активных веществ, а также синтетических ЛВ: метронидазол, этимизол, клонидин, тиамазол, клотримазол и др.

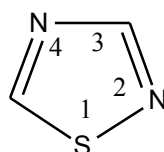
### В) 5-членные ГС с несколькими гетероатомами



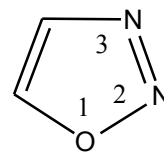
1,2,3,4-Тетразол



1,3,4-Тиадиазол

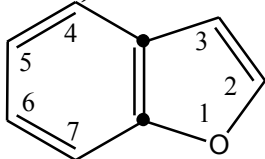


1,2,4-Тиадиазол

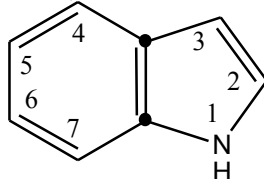


1,2,3-Оксадиазол

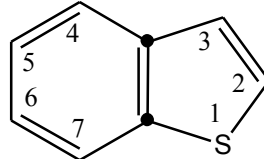
### Г) 5-членные ГС, конденсированные с бензольными ядрами



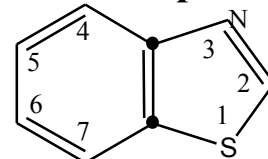
Бензофуран  
(кумарон)



Бензопиррол  
(индол)



Бензотиофен  
(тионафтен)

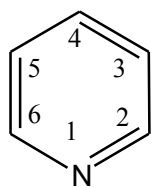


1,3-Бензотиазол

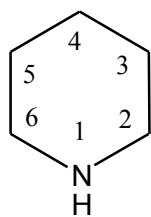


### 3. Шестичленные гетероциклические соединения

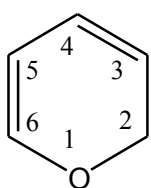
#### А) 6-членные ГС с одним гетероатомом



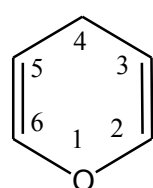
Пиридин



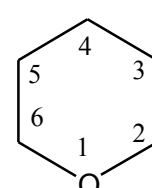
Пиперидин



$\alpha$ -Пиран

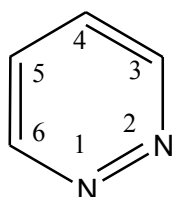


$\gamma$ -Пиран

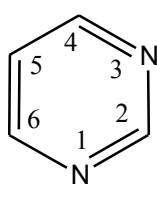


Тетрагидропиран

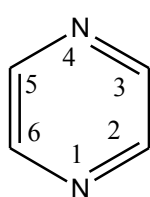
#### Б) 6-членные ГС с несколькими гетероатомами



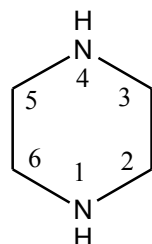
Пиридазин



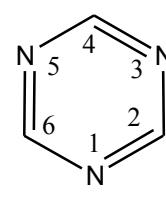
Пиримидин



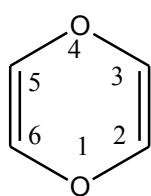
Пиразин



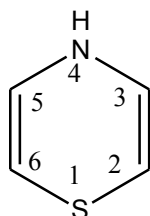
Пиперазин



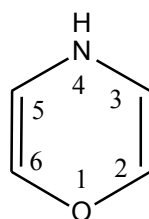
1,3,5-Триазин



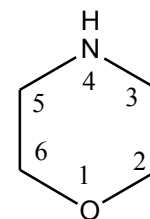
1,4-Диоксиадиен



Тиазин

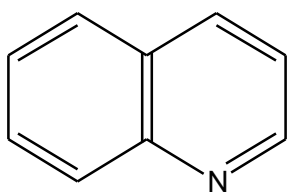


Оксазин

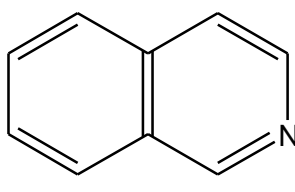


Морфолин

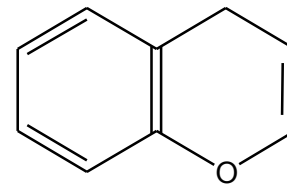
#### В) 6-членные ГС, конденсированные с бензольными ядрами



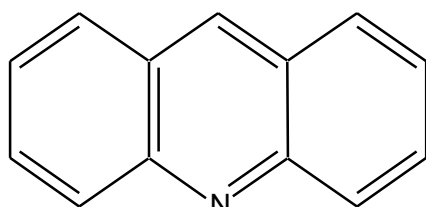
Хинолин



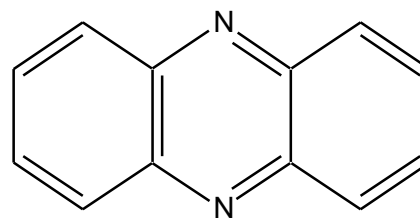
Изохинолин



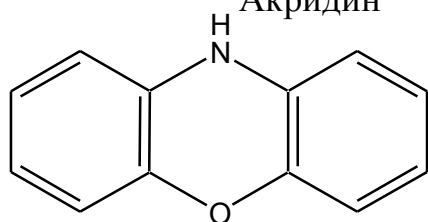
Бензо- $\gamma$ -пиран



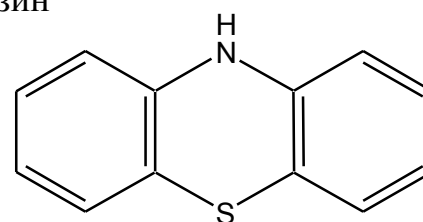
Акридин



Феназин



Феноксазин



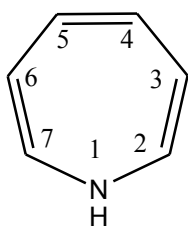
Фенотиазин

К производным хинолина принадлежат такие важные ЛВ, как совкаин, клиохинол, нитроксалин, фторхинолоны.

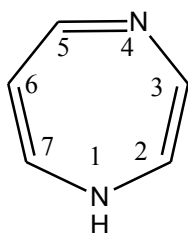
Бензопиран особенно значим, как родоначальник многих растительных пигментов (флавоноидов).

Большое значение в медицине приобрели производные фенотиазина (хлорпромазин, прометазин, промазин, левомепромазин и др.), оказывающие на организм разностороннее действие и применяемые в психиатрической практике в качестве психотропных средств.

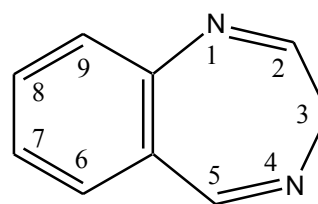
#### 4. 7-членные ГС с 1 и 2 атомами азота



Азепин



1,4-Диазепин



1,4-Бензодиазепин

К производным азепина и диазепина относятся синтетические лекарственные средства, обладающие транквилизирующим, противосудорожным и другими действиями (дiazепам, клоназепам, оксазепам, феназепам, нитразепам, гидазепам).

*По степени насыщенности все ГС могут быть отнесены к насыщенным, ненасыщенным и ароматическим.*

К насыщенным гетероциклам относят циклические простые эфиры, имины, лактоны и лактамы, циклические ангидриды; трехчленные гетероциклы – этиленоксид, этиленимин, этиленсульфид, пятичленные ГС – тетрагидрофуран,  $\gamma$ -бутиролактон,  $\gamma$ -валеролактамы (лактоны легко подвергаются нуклеофильной атаке водными растворами гидроксидов щелочных металлов, что приводит к раскрытию цикла, лактамы гидролизуются труднее), к 6-членным – глутаровый ангидрид (циклические ангидриды легко гидролизуются водой до дикарбоновых кислот).

Ненасыщенные ГС, например 1,4-диоксен, пирролин (дигидропиррол), пиразолин (дигидропиразол) – продукты неполного гидрирования пиррола, пиразола по свойствам отличаются от аналогов с открытой связью, они, как правило, неустойчивы.

Большинство гетероциклических соединений на основании их химического поведения и установленных структур было отнесено к ароматическим гетероциклическим соединениям.

Ароматические ГС представляют собой сопряженную систему с гетероатомом, удовлетворяющую критериям ароматичности: наличие плоского замкнутого цикла и электронной системы, состоящей из двух сопряженных  $\pi$ -связей и неподеленной пары электронов гетероатома, содержащей  $4n+2$  электрона (пиррольный тип образования ароматической системы). В случае пиридинового типа образования ароматической системы гетероатом представляет один  $p$ -электрон, заменяя атом углерода в  $sp^2$ -состоянии. Однако наличие гетероатома приводит к неравномерному распределению электронной плотности.

Влияние гетероатома, например азота, меняется в зависимости от того, один или два  $p$ -электрона вносит он в ароматический секстет.

Рассмотрим это на примере пиррола и пиридина.

В пирроле от атома азота в ароматический секстет включается неподеленная пара электронов, находящаяся на негибридизованной  $p$ -орбитали. Три электрона на  $sp^2$ -гибридных орбиталях участвуют в образовании трех  $\sigma$ -связей.

Атом азота в пирроле не обладает основными свойствами, напротив,  $NH$ -группа пиррола проявляет кислотный характер. Шестиэлектронное облако в пирроле делокализовано на 5 атомах цикла. Поэтому он обладает повышенной склонностью вступать в реакции электрофильного замещения (наиболее легко по  $\alpha$ -углеродному атому кольца). К таким системам относят также фуран и тиофен.

В пиридине же атом азота находится в состоянии  $sp^2$ -гибридизации (две из трех  $sp^2$ -гибридных орбиталей образуют  $\sigma$ -связи). Он предоставляет в ароматический секстет один  $p$ -электрон. Свободная неподеленная пара электронов на  $sp^2$ -гибридной орбитали определяют основные свойства пиридина.

Уменьшение величины энергии делокализации и неравномерное распределение электронной плотности в ГС приводят:

1. К тому, что наряду с реакциями электрофильного замещения для них возможно протекание реакций и нуклеофильного замещения.

2. Наблюдается уменьшение прочности цикла, в особенности при действии нуклеофильных ( $OH^-$ ) реагентов. Размыкание и

рециклизация кольца в определенных условиях реакции часто встречается в ряду ГС.

### Номенклатура ГС

Разработка номенклатуры ГС из-за их разнообразия связана со значительными трудностями.

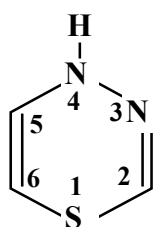
Обычно на вид гетероатома указывают приставки окса-, аза-, тиа-, которые обозначают кислород, азот и серу соответственно, причем перед гласным звуком окончание «а» опускается. Два и более одинаковых гетероатома обозначаются приставками диокса-, триаза- и т. д.

Для обозначения размера кольца и числа двойных связей используются различные окончания: 5-членные с атомом азота – окончание «ол», например, пиррол, а 6-членные с атомом азота – окончание «ин» – пиридин.

Степень ненасыщенности кольца обозначается добавочными окончаниями «ин» или «идин», например для пиррола с одной гидрированной связью – пирролин, для полностью гидрированного – пирролидин. Иногда частично или полностью насыщенные кольца обозначаются приставками дигидро-, тетрагидро- и т. д.

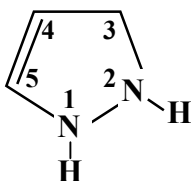
Нумерацию в кольце начинают с наиболее электроотрицательного гетероатома ( $O > S > N$ ) и продолжают в сторону наименьших номеров, обозначающих другие гетероатомы, либо двойную связь, либо функциональную группу. Если имеются два одинаковых гетероатома, то нумерацию начинают с гетероатома, связанного с атомом водорода или радикалом, например в имидазоле.

Место двойных связей в гетероциклических соединениях указывается двумя способами:



1) указывают атом углерода или азота, который не связан двойной связью, а связан с атомом водорода, например 4Н-1,3,4-тиадиазин;

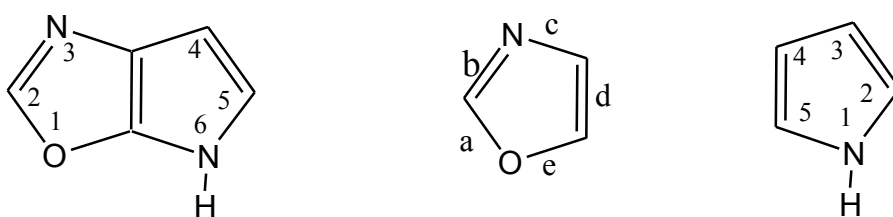
2) в частично ненасыщенных гетероциклах указывается положение гидрированной двойной связи, например 2,3-дигидропиразол.



## Конденсированные ГС

1. Определяют главный цикл в системе (в первую очередь цикл, содержащий азот, затем цикл с наиболее электроотрицательным атомом – кислородом, а затем – серой). Если один и тот же гетероатом находится в различных по величине гетероциклах, то преимущество отдается большему кольцу. За главный гетероцикл принимают тот, который содержит наибольшее число гетероатомов в кольце.

2. Обозначают атомы, непосредственно участвующие в процессе конденсации. В главном гетероцикле связи обозначают строчными буквами латинского алфавита, начиная от гетероатома под номером 1.



Таким образом, название указанного конденсированного ГС записывают следующим образом: 6Н-пирроло[2,3-d]оксазол.

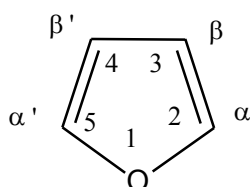
Кроме номенклатуры ИУРАС, принятой Международным союзом чистой и прикладной химии в 1957 г., для ГС допускаются тривиальные и полутривиальные названия, например фуран, тиофен, имидазол, пиримидин, пурин и т. д.

# Глава 1. Кислородсодержащие гетероциклические лекарственные средства

## 1.1. Производные фурана и 5-нитрофурана

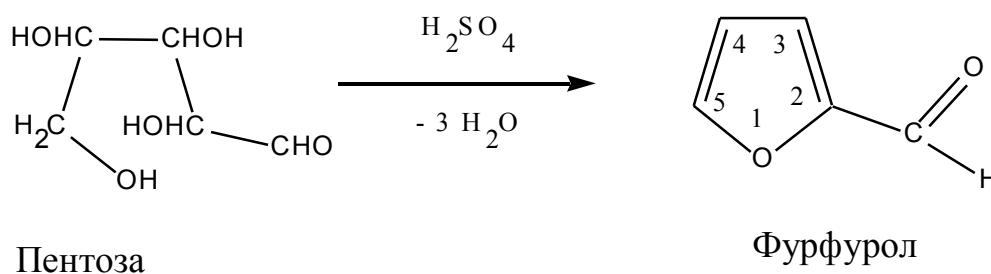
К лекарственным средствам, производным фурана относится сравнительно небольшое число лекарственных средств.

В основе их лежит фуран, строение которого выражается формулой:



Положения 2 и 5 ( $\alpha$ - и  $\alpha'$ -положения), а также 3 и 4 ( $\beta$ - и  $\beta'$ -положения) тождественны.

Важнейшим представителем производных фурана является фурфурол (2-фуранилальдегид), который получают промышленным путем кипячением с разбавленными кислотами полисахаридов, содержащих в качестве моносахаридного звена пентозу.



Фурфурол – бесцветная жидкость с температурой кипения  $162^\circ\text{C}$ , быстро темнеющая на воздухе, с запахом свежего ржаного хлеба.

В медицинской практике применяют две группы препаратов:

Первая – производные фурана: амидарон, фуросемид, гризеофульвин.

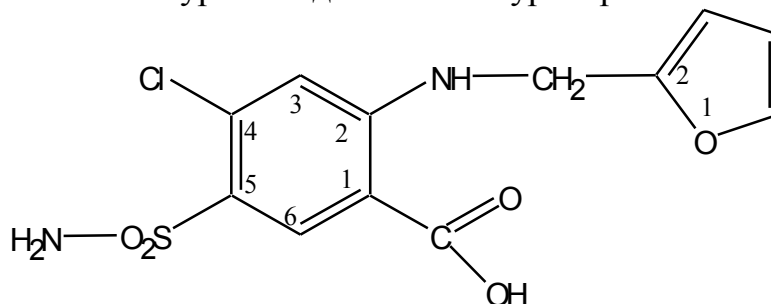
Вторая – производные нитрофуранового ряда: нитрофурал (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурагин), фуральтадон (фуразолин).

### *Производные фурана*

**Furosemide\*\***

**Furosemidum**

Фуросемид Лазикс Фурантрил



5-Аминосульфонил-4-хлор-2-[(2-фанилметил)амино]бензойная кислота

Впервые синтезирован в 1959 г. немецкой фирмой «Хехст».

**Описание.** Белый или с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха, практически не растворим в воде, мало – в этаноле, легко растворим в эфире и растворах натрия гидроксида.

**Подлинность.** 1. ИК-спектроскопия. Сравнивают полученный спектр препарата со спектром стандартного образца.

2. УФ-спектр 0,0005% раствора фуросемида в 0,01 моль/л растворе натрия гидроксида имеет два максимума поглощения – при 228 нм и 271 нм и минимум – при 249 нм.

3. Общеосадительные реактивы на алкалоиды; из них наиболее чувствительны реактивы Драгендорфа и Зонненштейна.

4. Раствор фуросемида в этаноле после добавления п-диметиламинобензальдегида приобретает зеленое окрашивание, переходящее в темно-красное.

5. При нагревании метанольного раствора фуросемида в кислой среде расщепляется связь N-C с образованием первичного ароматического амина, который диазотируется  $\text{NaNO}_2$  и при сочетании с N-(1-нафтил)этилендиамином образует азокраситель красно-фиолетового цвета.

6. Ковалентно-связанный хлор обнаруживают двумя путями: а) пробой Бельштейна; б) нагревают препарат с 30% раствором натрия гидроксида, при этом выделяются аммиак и натрия хлорид. Хлорид

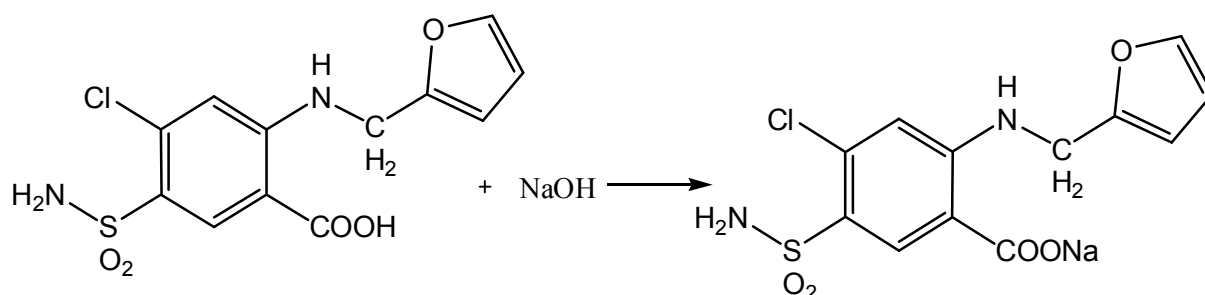
ион определяют по реакции с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде.

7. Наличие атома серы в фуросемиде устанавливают путем минерализации и окисления с помощью  $\text{HNO}_3$  до сульфат-иона, который обнаруживают в фильтрате, осаждая раствором солей бария.

**Чистота.** В фуросемиде устанавливают наличие примеси первичных ароматических аминов (промежуточные продукты синтеза). Испытание основано на образовании азокрасителя с N-(1-нафтил)этилендиамина гидрохлоридом в среде диметилформаида (см. п. 5). Значение оптической плотности не должно быть выше 0,15 при длине волны 530 нм.

Регламентируется содержание токсичной примеси – производных антралиловой кислоты (не более 0,08%), что устанавливают методом ТСХ.

**Количественное определение:** 1. Кислотно-основное титрование в среде ДМФА 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида, индикатор бромтимоловый синий до голубого окрашивания.



2. Метод обратной алкалиметрии: к препарату добавляют избыток 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, а затем избыток его оттитровывают хлороводородной кислотой, так как при рН 5-7 происходит быстрое разложение препарата, а при рН 9,0 препарат более устойчив.

3. УФ-спектрофотометрия при длине волны 271 нм в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида (в таблетках).

**Форма выпуска.** Таблетки по 0,04 г и 1% раствор в ампулах.

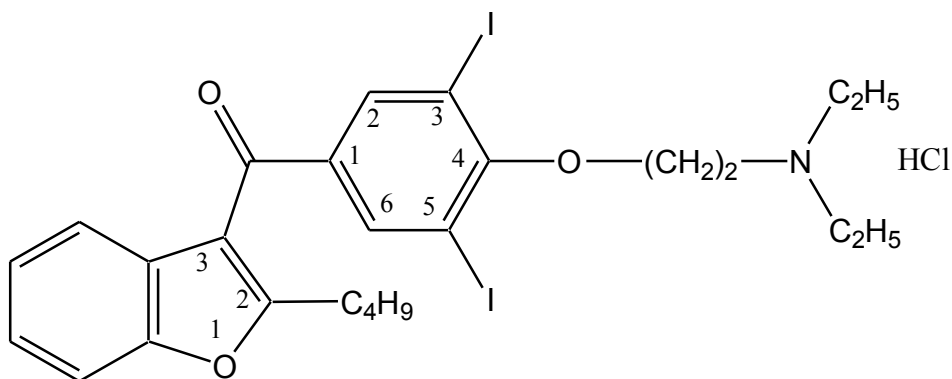
**Хранение.** Список Б, в защищенном от света месте.

**Применение.** Фуросемид сильное диуретическое (салуретическое) средство, оказывает также антигипертензивное действие. Применяется перорально и парентерально.



## Amiodarone\*\* Amiodaronum

Амиодарон Кордарон Пальпитин



[2-Бутил-3-бензофуранил]-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-3,5-дийодфенил]-метанола гидрохлорид.

Амиодарон – основной представитель антиаритмических препаратов III группы.

**Описание.** Белый или почти белый мелкокристаллический порошок, без запаха, легко растворим в хлористом метиле (1:10), растворим в метаноле (1:20), умеренно растворим в этаноле, практически не растворим в воде.

**Подлинность.** 1. ИК-спектр препарата должен соответствовать прилагаемому ИК-спектру или приготовленному аналогично и снятому при тех же условиях ИК-спектру РСО амиодарона гидрохлорида.

2. Хроматография в тонком слое на пластинках силикагеля F<sub>254</sub>. Испытуемый и стандартный растворы амиодарона не должны отличаться по расположению и интенсивности окраски основного пятна в УФ-свете.

3. При выполнении анализа методом ВЭЖХ должны совпадать времена удерживания амиодарона и его ГСО.

4. При нагревании с 30% раствором натрия гидроксида выделяется диэтиламин, имеющий запах селедочного рассола, и натрия йодид, который при окислении хлорамином в среде хлороводородной кислоты образует йод, окрашивающий слой хлороформа в розовый или фиолетовый цвет.

5. На кетогруппу проводят реакцию: а) с 2,4-динитрофенилгидразином в присутствии HCl образуется осадок желтого цвета (2,4-динитрофенилгидразон); б) если к амиодарону

прибавить дихромат калия и кислоту серную концентрированную, накрыть пробирку фильтровальной бумагой, смоченной раствором дифенилкарбазида в уксусной кислоте, то бумага окрашивается в фиолетово-красный цвет.

6. Хлорид-ион открывают реакцией с серебра нитратом в среде азотной кислоты.

**Чистота.** Регламентируется:

- Прозрачность и цветность.
- Удельное поглощение метанольного раствора (1:20) при 420 нм не должно превышать 0,100.
- рН от 3,2 до 3,8 (раствор 1 г препарата в 20 мл свободной от двуокиси углерода воды).
- Родственные соединения – сумма примесей не более 1% (ТСХ и ВЭЖХ).
- Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.
- Содержание воды (по Фишеру) не более 0,5%.
- Остаточные растворители: этанол, ацетон – методом ГЖХ.
- Остаточные летучие органические растворители (хлороформ, метиленхлорид).

**Количественное определение.** 1. Потенциометрическое титрование этанольного раствора амиодарона проводят 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание препарата от 98,5 до 101,0% в пересчете на сухое основание.

2. ВЭЖХ.

**Формы выпуска.** Таблетки белого цвета по 0,2 г и 5% раствор в ампулах.

**Хранение.** Список Б, в защищенном от света месте при комнатной температуре.

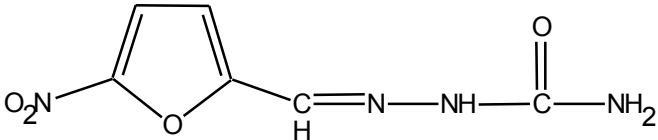
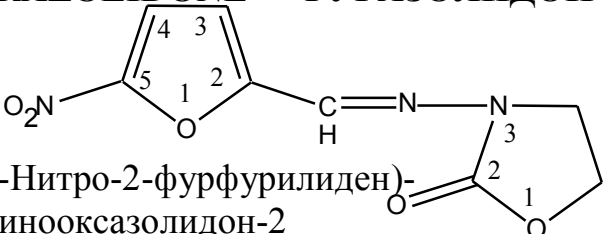
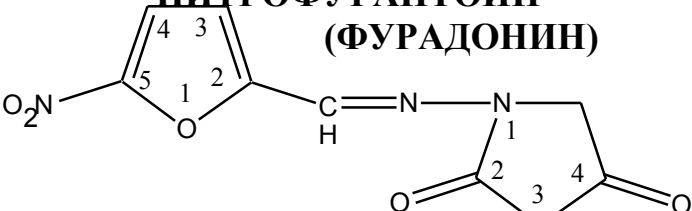
**Применение.** Амиодарон в настоящее время применяют как высокоэффективный антиаритмический препарат. Первоначально он был предложен в качестве коронарорасширяющего (антиангинального) средства для лечения хронических форм ИБС и до сих пор применяется как антиангинальное средство.

## Производные 5-нитрофурана

К препаратам, производным 5-нитрофурана, относятся: нитрофура́л (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фурази́дин (фурагин), фураля́дадон (фуразолин).

Изучение и синтез препаратов данного ряда проводились группой ученых Латвии под руководством академика А.С. Гиллера с 1947 года, использовавших в синтезе продукт химической переработки отходов гидролизной промышленности – фурфурол.

**Свойства.** Все нитрофурановые ЛС – кристаллические порошки, окрашенные в желтый цвет различных оттенков: от зеленовато-желтого или светло-желтого до оранжево-желтого, они очень мало или не растворимы в воде, лучше растворимы в этаноле и некоторых других органических растворителях (диметилформамиде, пропиленгликоле). Они чувствительны к свету, поэтому даже их разбавленные растворы необходимо оберегать от воздействия светового излучения (особенно в УФ-области), приводящего к необратимому разрушению молекулы.

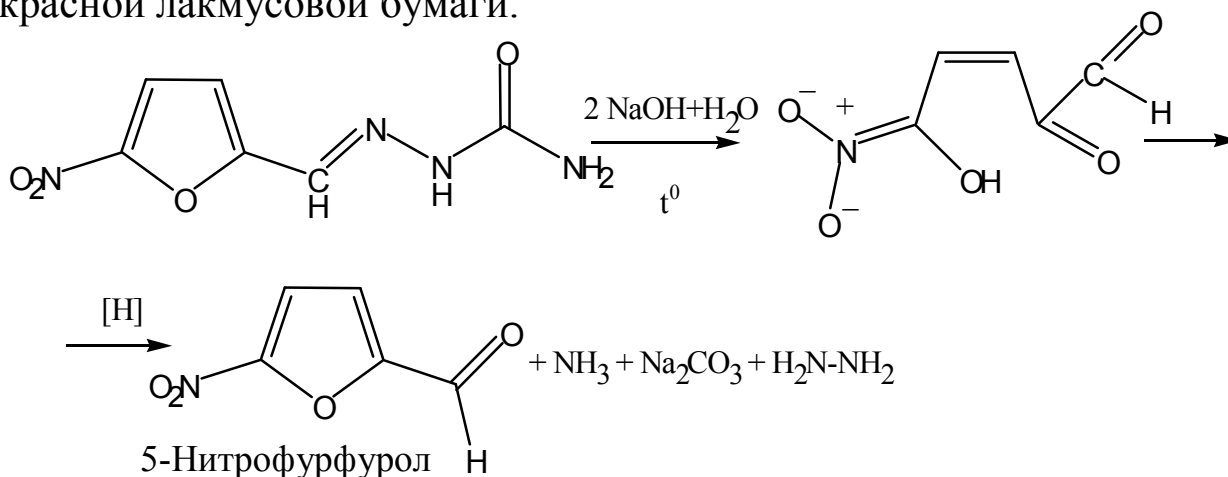
| Препарат   | Свойства   | Растворимость   |
|--|--|---|
| <p><b>NITROFURAL** НИТРОФУРАЛ</b></p>  <p>N-(5-нитро-2-фурфурилиден) семикарбазон</p>                                       | Желтый мелко-кристаллический порошок горького вкуса, без запаха. Т. пл. 230 – 236 <sup>0</sup> С (с разложением) | Растворим в щелочах, в присутствии NaCl лучше растворим в воде, практически не растворим в эфире. |
| <p><b>FURAZOLIDONE** ФУАЗОЛИДОН</b></p>  <p>N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2</p>                             | Желтый или зеленовато-желтый порошок, без запаха, слабо-горького вкуса   | Практически не растворим в воде и эфире, очень мало - в спирте                                    |
| <p><b>NITROFURANTOIN** НИТРОФУРАНТОИН (ФУРАДОНИН)</b></p>  <p>N-[(5-Нитро-2-фурфурилиден)-1-амино]-имидазолидиндион-2,4</p> | Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок, горького вкуса  | Практически не растворим в воде и спирте, мало - в ацетоне.                                       |



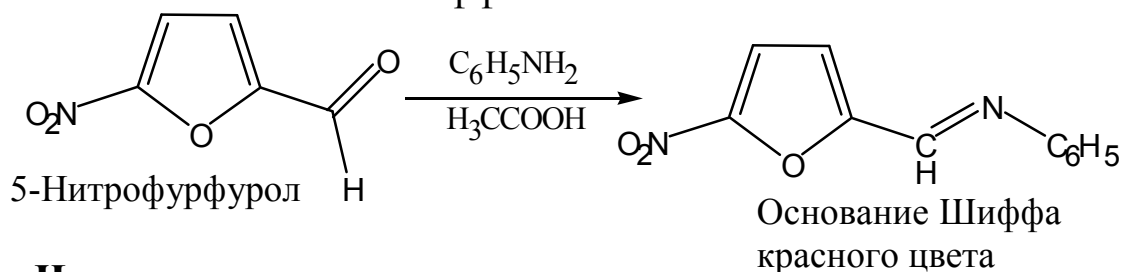
поглощения при 266 нм и 367 нм; фуразолидон – при 260 нм и 367 нм и минимум – при 302 нм.

6. Реакция, позволяющая отличать препараты друг от друга, заключается в обработке их ацетонового раствора этанольным раствором калия гидроксида. При этом нитрофурал (фурацилин) обнаруживает темно-красное окрашивание; фуразолидон дает постепенно появляющееся красное окрашивание, переходящее в бурое, а нитрофурантоин (фурадонин) – зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением бурого осадка.

7. Реакция отличия нитрофурала от нитрофурантоина и фуразолидона. При нагревании раствора нитрофурала в растворах едких щелочей образуется оранжево-красного цвета анион и выделяется  $\text{NH}_3$ , который определяют по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



Фурановый цикл под действием нуклеофильного агента ( $\text{OH}^-$ ) расщепляется, а при подкислении выделяется фурфурол, который обнаруживают по покраснению фильтровальной бумаги, смоченной 10% раствором анилина в 10% растворе кислоты уксусной, за счет образования оснований Шиффа.



### Чистота.

- В нитрофурале устанавливают отсутствие примеси семикарбазида, являющегося одним из исходных продуктов

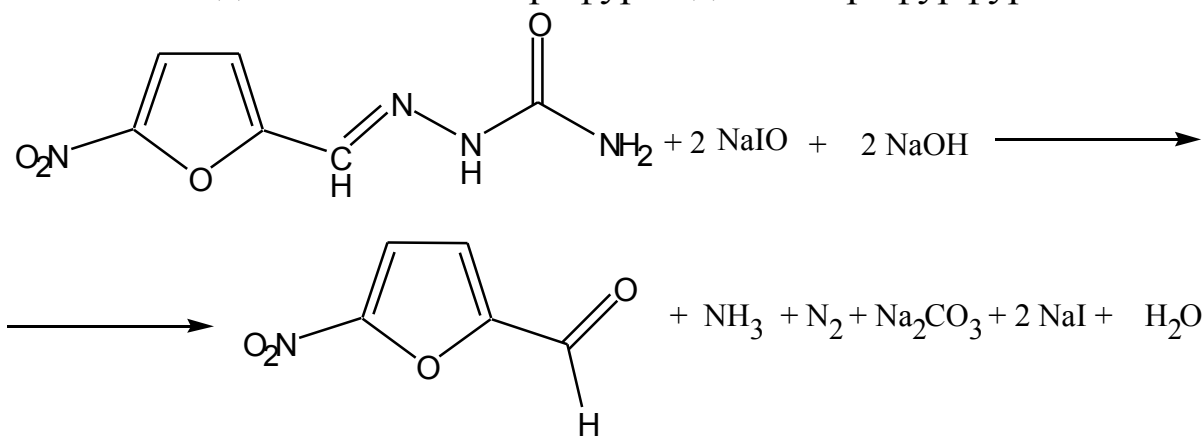
синтеза, который обнаруживают в водном фильтрате с реактивом Фелинга.

- Промежуточные продукты синтеза фуразолидона обнаруживают при нагревании с разведенной серной кислотой, при этом не должно ощущаться запаха бензальдегида и уксусной кислоты.

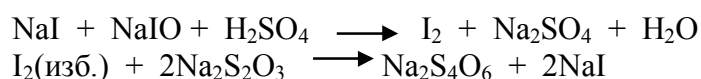
**Количественное определение.** 1. Нитрофурал определяют обратным йодиметрическим методом в щелочной среде (в присутствии NaCl). Титрованный раствор йода в щелочной среде образует гипойодит:



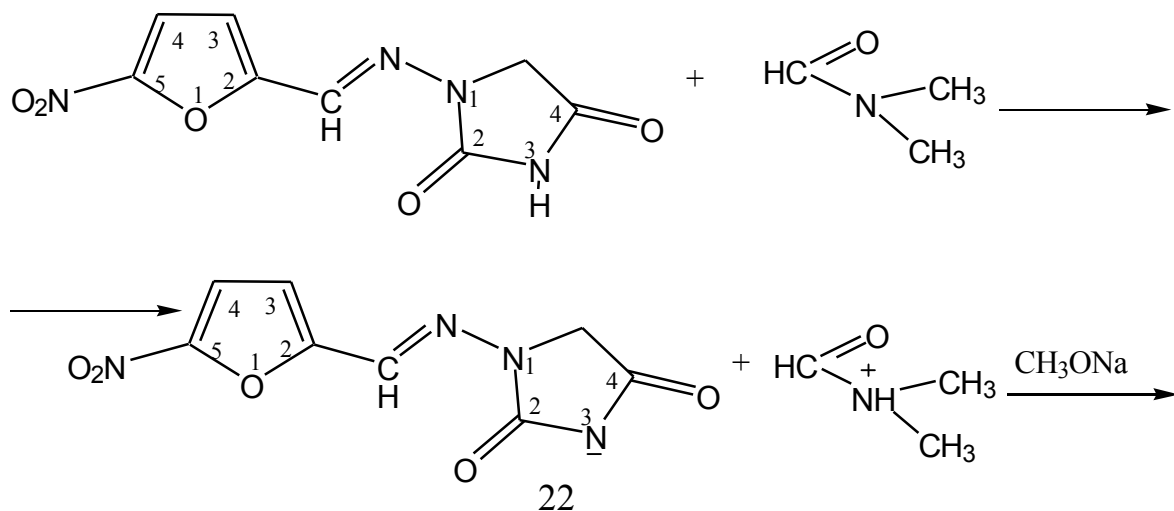
Гипойодит окисляет нитрофурал до 5-нитрофурурола.

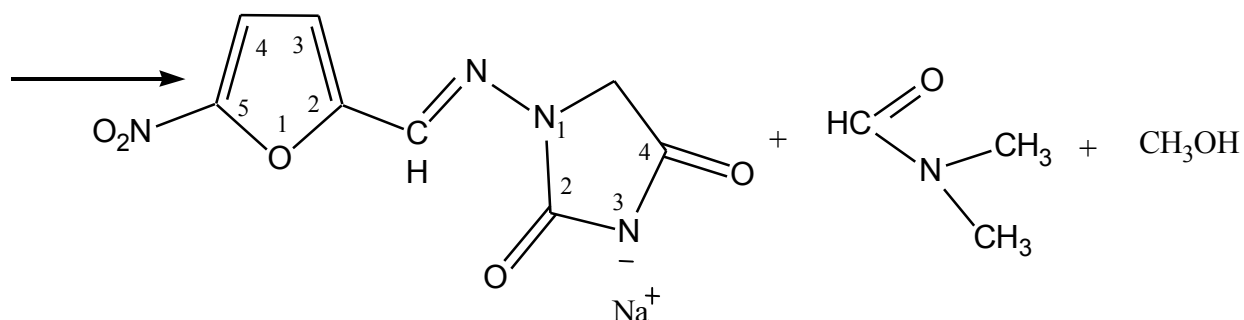


После окончания процесса окисления нитрофураля раствор подкисляют и титруют выделившийся избыток йода натрия тиосульфатом:



2. Нитрофурантоин (фурадонин) определяют методом титрования в неводной среде ДМФА и диоксана. Титрант – натрия метилат, индикатор – тимоловый синий:





3. УФ-спектрофотометрия при длинах волн: 375 нм – нитрофурал (фурацилин), 278 нм – нитрофурантоин (фурадонин) и 262 нм – фуразолидон.

**Формы выпуска.** Порошки, таблетки, спиртовой раствор.

**Хранение.** Препараты хранят по списку Б, в сухом, защищенном от света месте.

**Применение.** Антибактериальное действие препаратов связано с наличием в молекуле нитрогрупп, так как аналогичные продукты без нитрогрупп не активны.

Нитрофурал (фурацилин) применяют наружно – для лечения гнойно-воспалительных процессов, внутрь – при бактериальной дизентерии. Фуразолидон – при дизентерии, пищевых токсикоинфекциях тифа, паратифа, при лямблиозе.

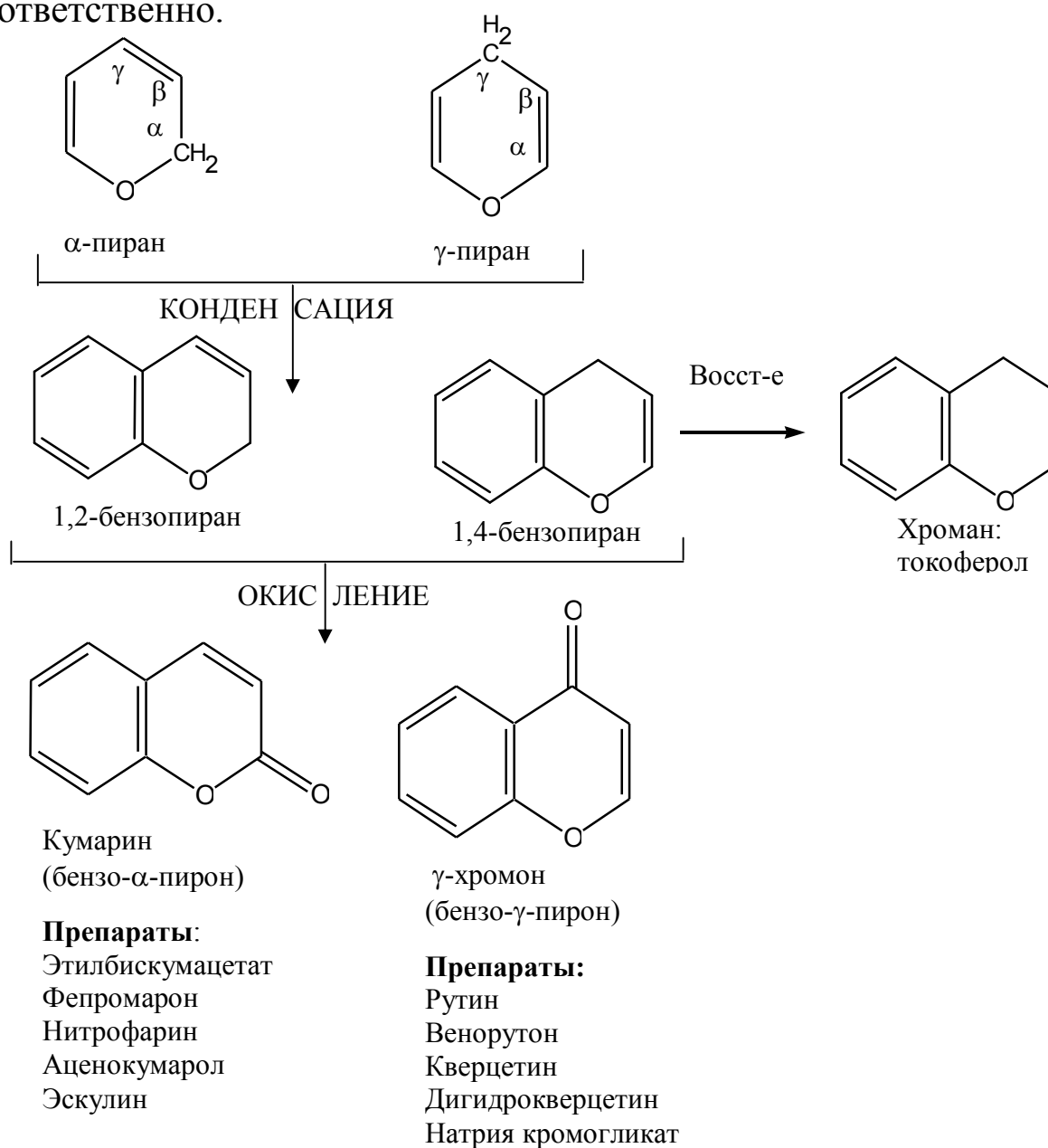
Нитрофурантоин (фурадонин) – при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

## 1.2. Производные бензопирана и хромана

К производным пирана и бензопирана относится ряд лекарственных средств, довольно широко применяемых в медицинской практике. Основу их составляет шестичленный гетероцикл с одним атомом кислорода в кольце – пиран.

В зависимости от расположения метиленовой группы он подразделяется на  $\alpha$ -пиран и  $\gamma$ -пиран:

$\alpha$ - и  $\gamma$ -пираны способны образовывать конденсированные системы с бензольным кольцом: 1,2-бензопиран и 1,4-бензопиран, при окислении которых образуются кумарин и  $\gamma$ -хромон соответственно.





### 1.2.1. Производные бензо-γ-пирона (флавоноиды)

Свое название эта группа соединений получила от слова «permealibilitas», что означает проницаемость. Это связано со способностью данных соединений влиять на проницаемость сосудов, особенно в присутствии аскорбиновой кислоты.

Витамины группы Р содержатся во многих растениях, главным образом в плодах шиповника, цитрусовых, незрелых грецких орехах, рябине, зеленых листьях чая, гречихе и т. д. К группе витаминов Р относится большое число веществ – флавоноидов, которые распространены в природе либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов.

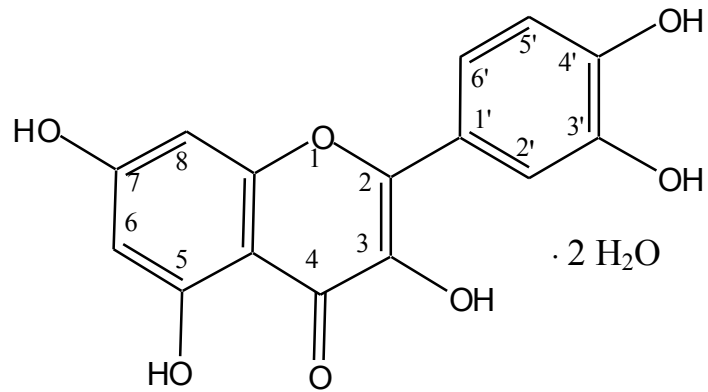
В строении всех веществ этой группы есть ряд общих черт, обуславливающих сходство биологических эффектов. Это, прежде всего, полифенольные соединения. Причем, как правило, Р-витаминной активностью обладают лишь те полифенолы, которые или имеют о-дигидроксибензольную группировку, или гидроксильные группы в п-положении. Высокая биологическая активность о- и п-дигидроксибензольного фрагмента связана, по-видимому, со способностью их легкого (обратимого) окисления с образованием хиноидной структуры.

Флавоноиды представляют собой производные флавана – 2-фенилхромана (или 2-фенил-дигидробензо-γ-пирана).

Из индивидуальных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, применяют препарат рутозид (рутин). По химической структуре рутин относится к гликозидам. Агликоном является кверцетин, который в виде индивидуального вещества также применяется как препарат с Р-витаминной активностью. Полусинтетическим производным рутина является препарат троксерутин (троксевазин).

## Quercetinum

Кверцетин



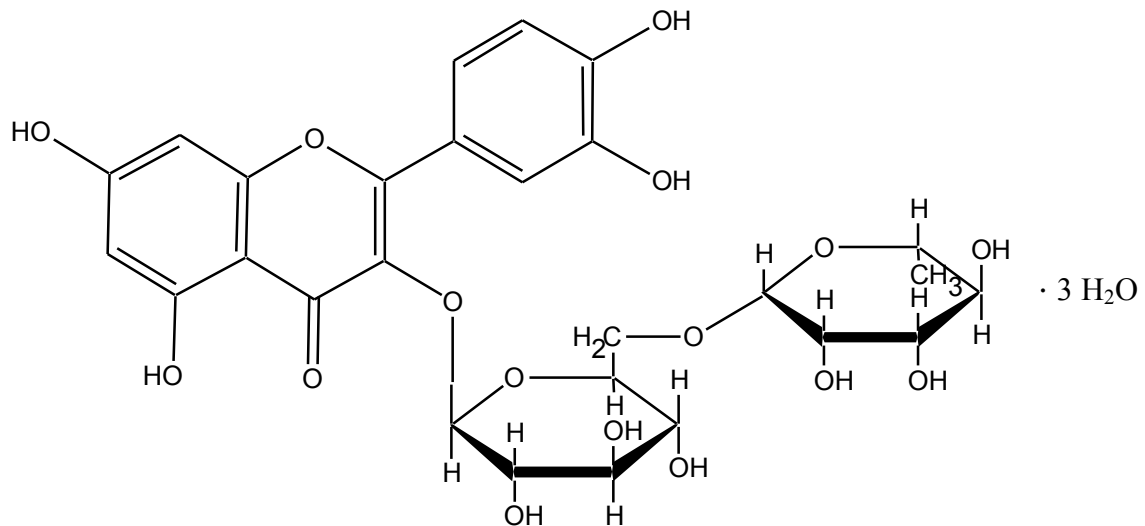
3,5,7,3',4'-Пентагидроксифлавоон дигидрат

2-(3,4-Дигидроксифенил)-3,5,7-тригидроксибензопиран-4-он

## Rutoside\*\*

## Rutinum

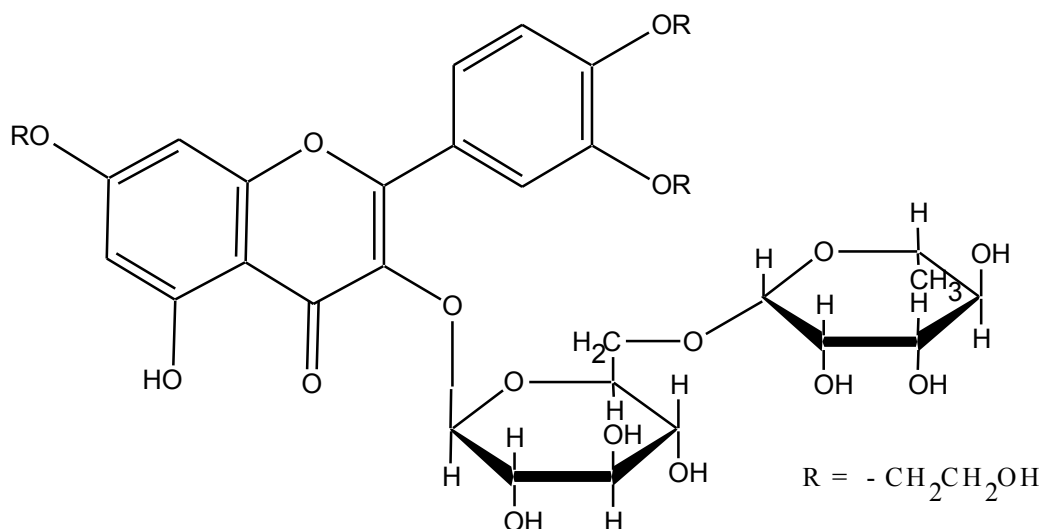
Рутин



3- Рутинозид кверцетина или

3-Рамноглюкозил-3,5,7,3',4'- пентагидроксифлавоон

**Troxeutin\*\* Venoruton**  
Троксевазин



Смесь 3',4',7-три-(2-гидроксиэтил) и 3',4'-ди-(2-гидроксиэтил)  
рутинозидов

Сахарная часть молекулы рутина – дисахарид рутиноза, состоящий из D-глюкозы и L- рамнозы.

Впервые рутин был выделен из полукустарникового растения семейства рутовых (*Ruta graveolens*) нюрнбергским фармакологом Вейссом в 1842 г. Строение рутина было установлено А. Беркиным в 1927 г., подтвержденное полным синтезом в 1962 г. профессором Н.А. Преображенским.

Рутин содержится в различных растениях, но наиболее богатым его источником являются лепестки софоры японской (до 40%) и зеленая масса гречихи, из которой выделяют от 1,5 до 6% рутина.

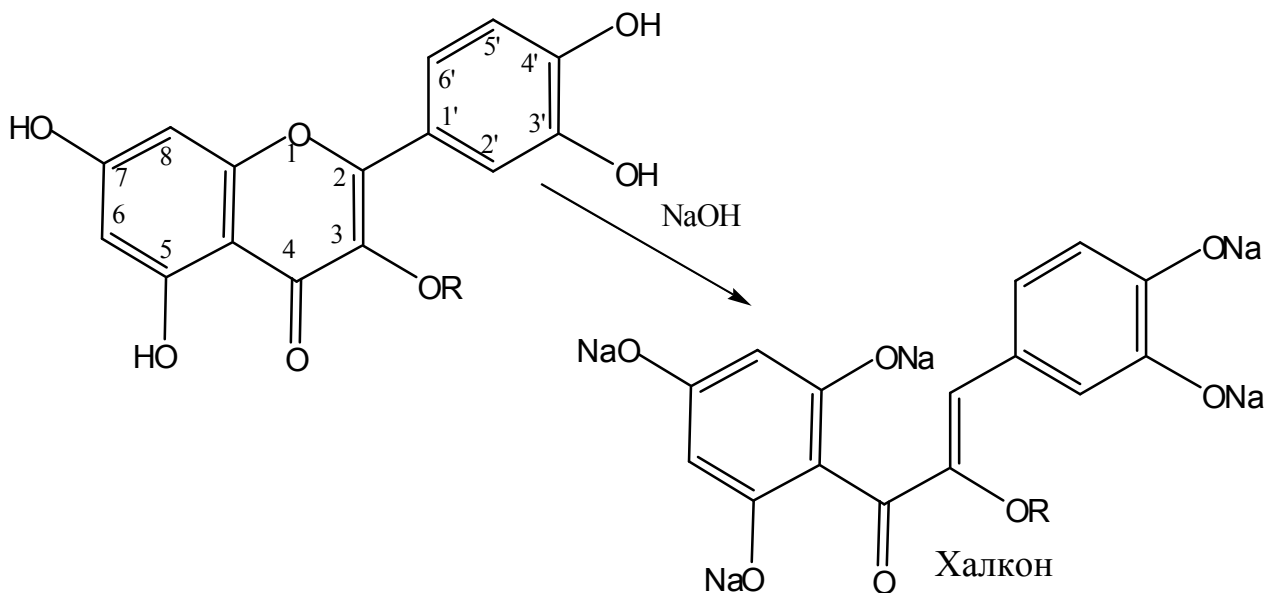
Троксерутин (троксевазин) является полусинтетическим производным рутина, отличаясь от него тем, что атомы водорода гидроксильных групп в положениях 7, 3' и 4' замещены гидроксиэтильными радикалами.

Кверцетин также получают из природных источников (*Quercus tinctoria*) экстракцией водой. В экстракте присутствует гликозид кверцитрин, который при кипячении с минеральными кислотами расщепляется водой на рамнозу и кверцетин. Кверцетин с двумя молекулами воды выделяют перекристаллизацией из этанола в виде лимонно-желтых игл.

**Свойства.** Рутозид (рутин) представляет собой зеленовато-желтый, кверцетин – желтый кристаллический порошок. Троксерутин (троксевазин) – вещество от желтоватого до темно-коричневого цвета со слабым запахом. Рутин растворим в растворах разбавленных щелочей, метаноле, очень мало – в воде и этаноле, значительно лучше – в кипящей воде. Кверцетин почти не растворим в холодной воде, растворим в этаноле, мало – в хлороформе. Троксерутин мало растворим в воде, этаноле, умеренно растворим в кипящем этаноле.

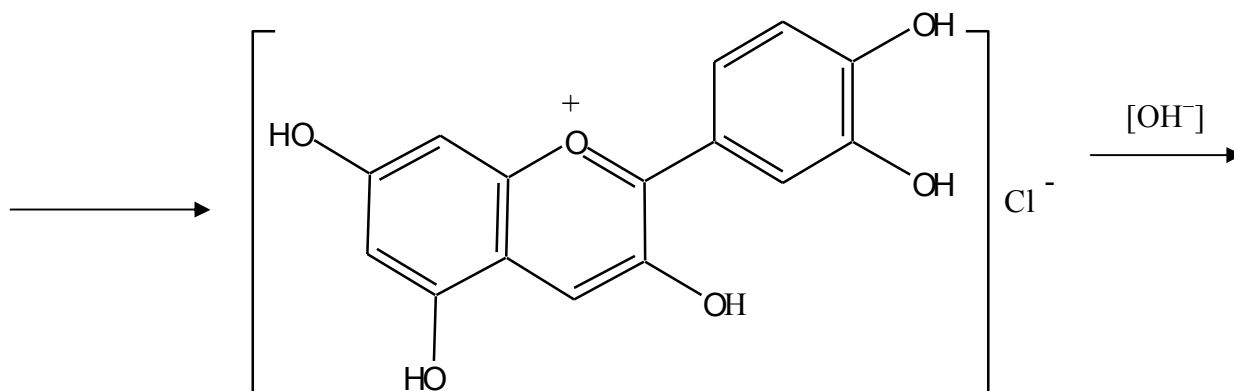
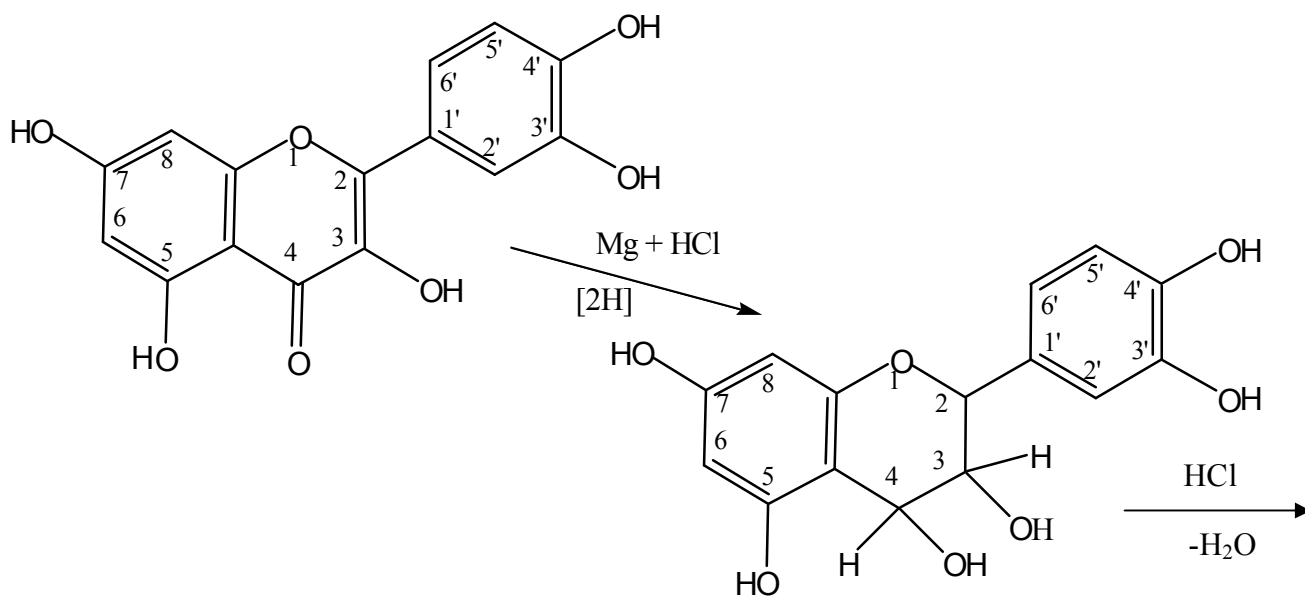
**Подлинность.** 1. Общие реакции на флавоноиды:

а) реакция со щелочью. При растворении в щелочах флавоноиды дают желтое окрашивание, которое усиливается при стоянии вследствие образования халкона.

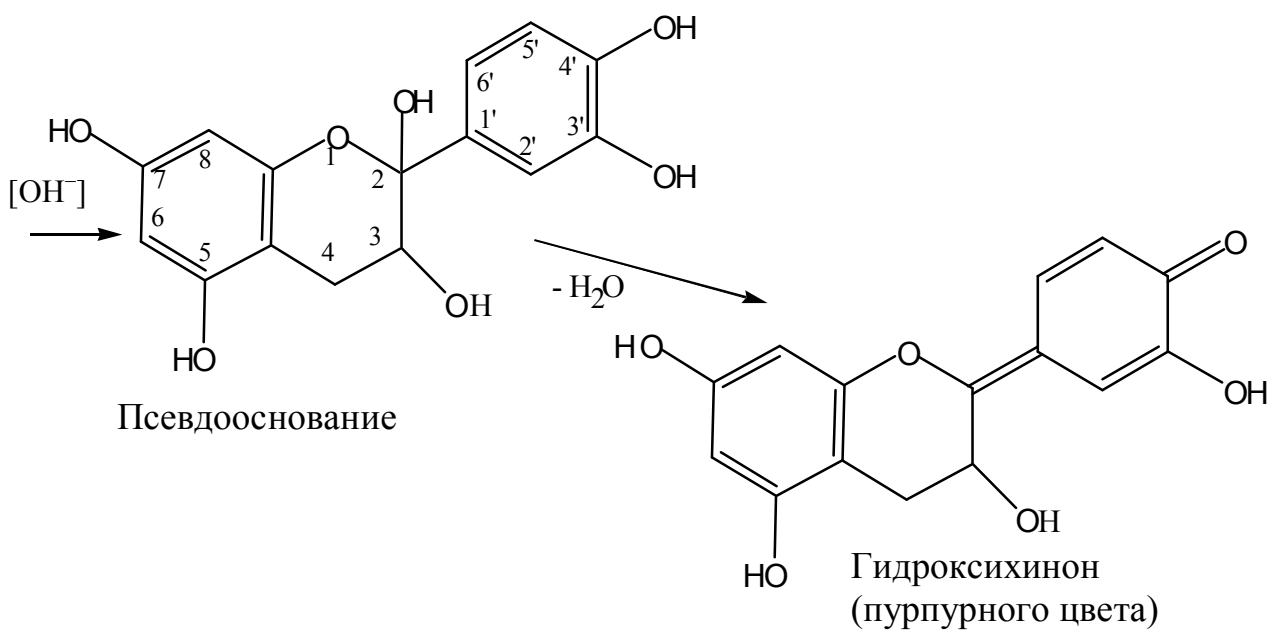


б). цианидиновая реакция (проба Синода).

Благодаря наличию карбонильной группы, а также двойной связи в положении 2,3 флавоноиды легко восстанавливаются водородом в момент выделения. Продукты восстановления в кислой среде обладают характерной окраской, вследствие образования пирилиевых солей.



Пирлиевая соль (цианин хлорид)  
красного цвета

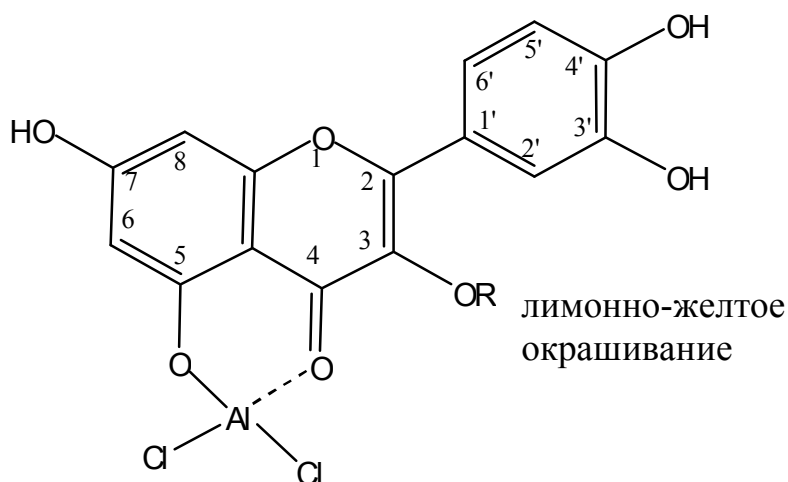


Окраска усиливается, если к реакционной смеси добавить раствор щелочи до нейтральной реакции. В этом случае происходит нейтрализация пирилиевых солей щелочью с образованием псевдооснования, которое быстро отщепляет воду и превращается в хиноидное производное, что и обуславливает усиление окраски.

2. Реакция на фенольный гидроксил. Наличие в молекулах рутозида (рутина) и кверцетина фенольных гидроксильных групп доказывают реакцию с железом (III) хлоридом. При добавлении к раствору препарата раствора  $FeCl_3$  появляется темно-зеленое окрашивание.

3. Реакции комплексообразования.

- комплексы с  $AlCl_3$ ,  $SbCl_3$ , борной кислотой в присутствии лимонной или щавелевой кислоты, с ацетатом свинца. С алюминия хлоридом наблюдается лимонно-желтое окрашивание.



4. На сахара

Так как рутозид и троксерутин являются гликозидами, после кислотного гидролиза протекает реакция с реактивом Фелинга на сахарные остатки.

**Чистота.** 1. В рутозиде (рутине) недопустимыми являются примеси алкалоидов, которые определяют добавлением к этанольному раствору препарата пикриновой кислоты (не должен выделяться осадок).

2. Нормируется содержание примеси кверцетина (не > 5%), который определяют спектрофотометрически.

3. Влажность от 6 до 9%, что соответствует 3 молекулам воды.

**Количественное определение**

1. УФ-спектрофотометрия растворов рутозида в абсолютном этаноле или метаноле при длинах волн 375 нм ( $D_1$ ) и 362,5 нм ( $D_2$ )



## Расположение метильных групп в молекулах токоферолов

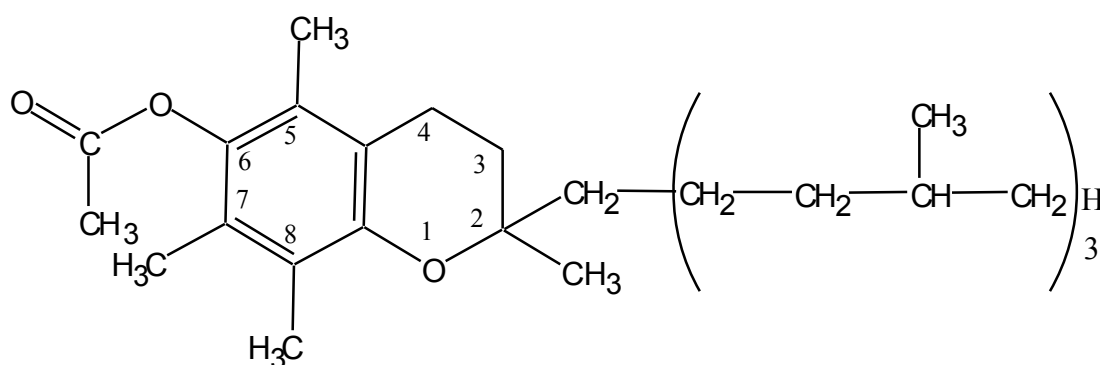
| Токоферолы          | Положения         |                   |                   | Биологи-<br>ческая<br>активность,<br>% |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|
|                     | 5                 | 7                 | 8                 |  |
| $\alpha$ -Токоферол | – CH <sub>3</sub> | – CH <sub>3</sub> | – CH <sub>3</sub> | 100                                    |
| $\beta$ -Токоферол  | – CH <sub>3</sub> |                   | – CH <sub>3</sub> | 40 – 50                                |
| $\gamma$ -Токоферол |                   | – CH <sub>3</sub> | – CH <sub>3</sub> | 8                                      |
| $\zeta$ -Токоферол  | – CH <sub>3</sub> | – CH <sub>3</sub> |                   | 80                                     |

Число метильных групп в молекуле токоферола оказывает существенное влияние на биологическую активность.  $\alpha$ -Токоферол, содержащий три метильные группы в бензольном ядре, имеет наибольшую активность. Замена фитольного радикала другим, укорочение или полное удаление боковой цепи приводит к полной потере активности.

$\alpha$ -Токоферол чувствителен к ультрафиолетовому излучению, под влиянием которого он окисляется, но устойчив к нагреванию, действию минеральных кислот (при нагревании до 100°C), очень медленно взаимодействует с едкими щелочами.

Токоферола ацетат синтезируют конденсацией триметилгидрохинона и изофитола с последующим ацелированием образовавшегося  $\alpha$ -токоферола.

### Tocopheroli Acetas      Токоферола ацетат



d,l-2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

**Свойства.** Бесцветная или светло-желтая, прозрачная, вязкая, маслянистая жидкость со слабым запахом. На свету окисляется и темнеет. Показатель преломления 1,4950–1,4935. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле и очень легко растворим в других органических растворителях и растительных маслах.

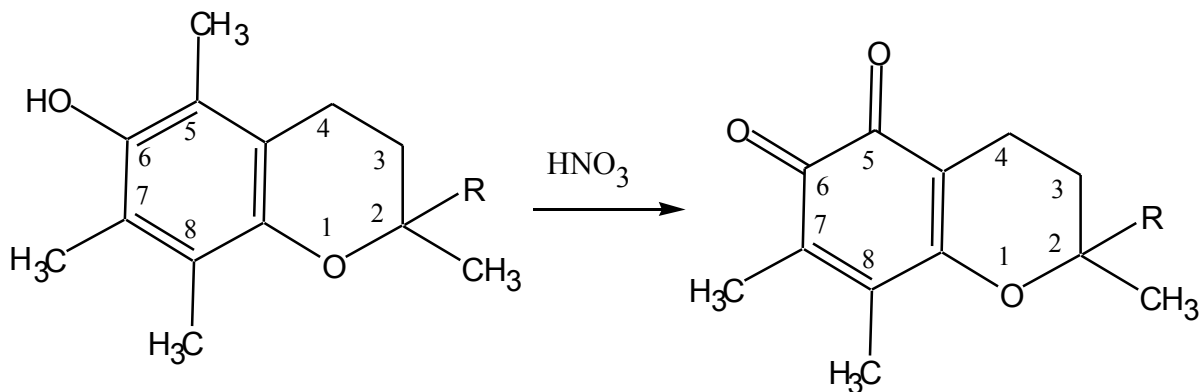


**Подлинность.** 1. УФ-спектр раствора препарата в этаноле имеет максимум поглощения при длине волны 285 нм и минимум поглощения при 254 нм.

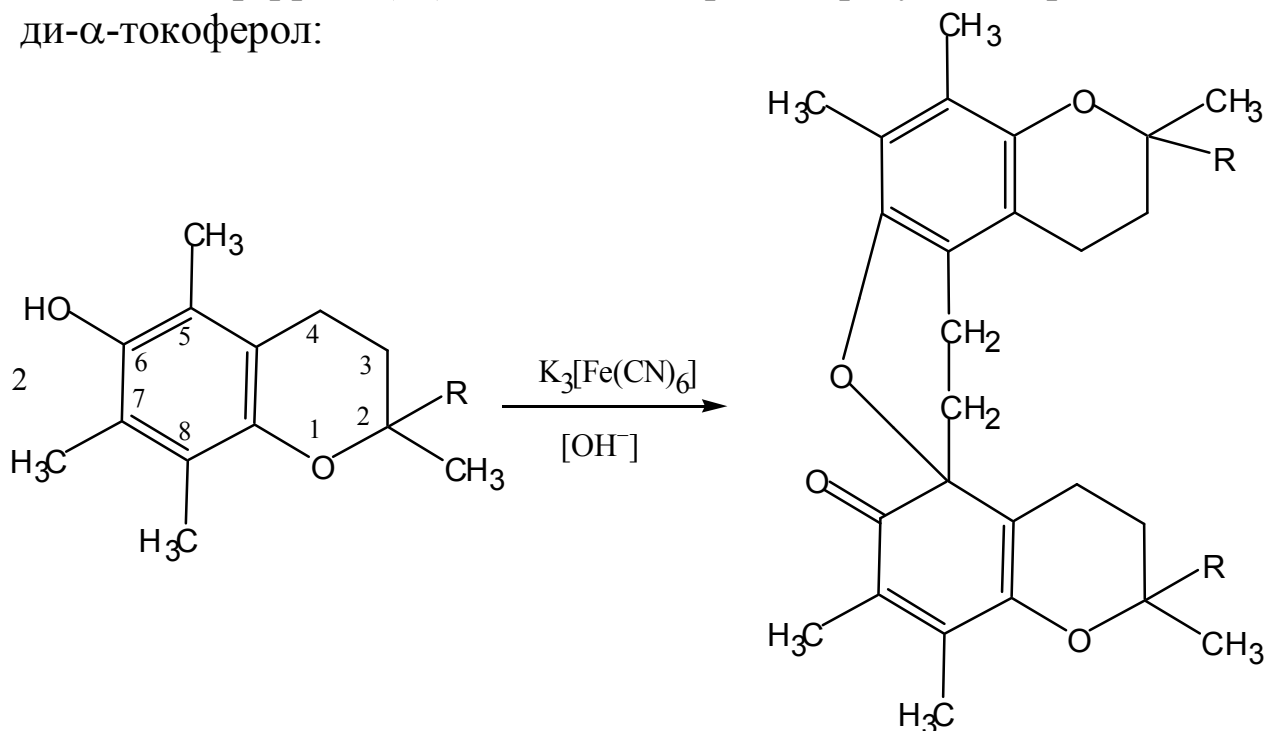
2. Токоферола ацетат гидролизуют в щелочной среде в присутствии абсолютного этанола, а затем добавляют серную кислоту концентрированную, образовавшаяся уксусная кислота с этанолом образует этилацетат, имеющий характерный запах (ацетильный радикал).

3. Окислительно-восстановительные реакции с образованием окрашенных веществ:

а) при нагревании препарата до 80°C с концентрированной азотной кислотой происходит образование окрашенного в красно-оранжевый цвет о-токоферилхинона:



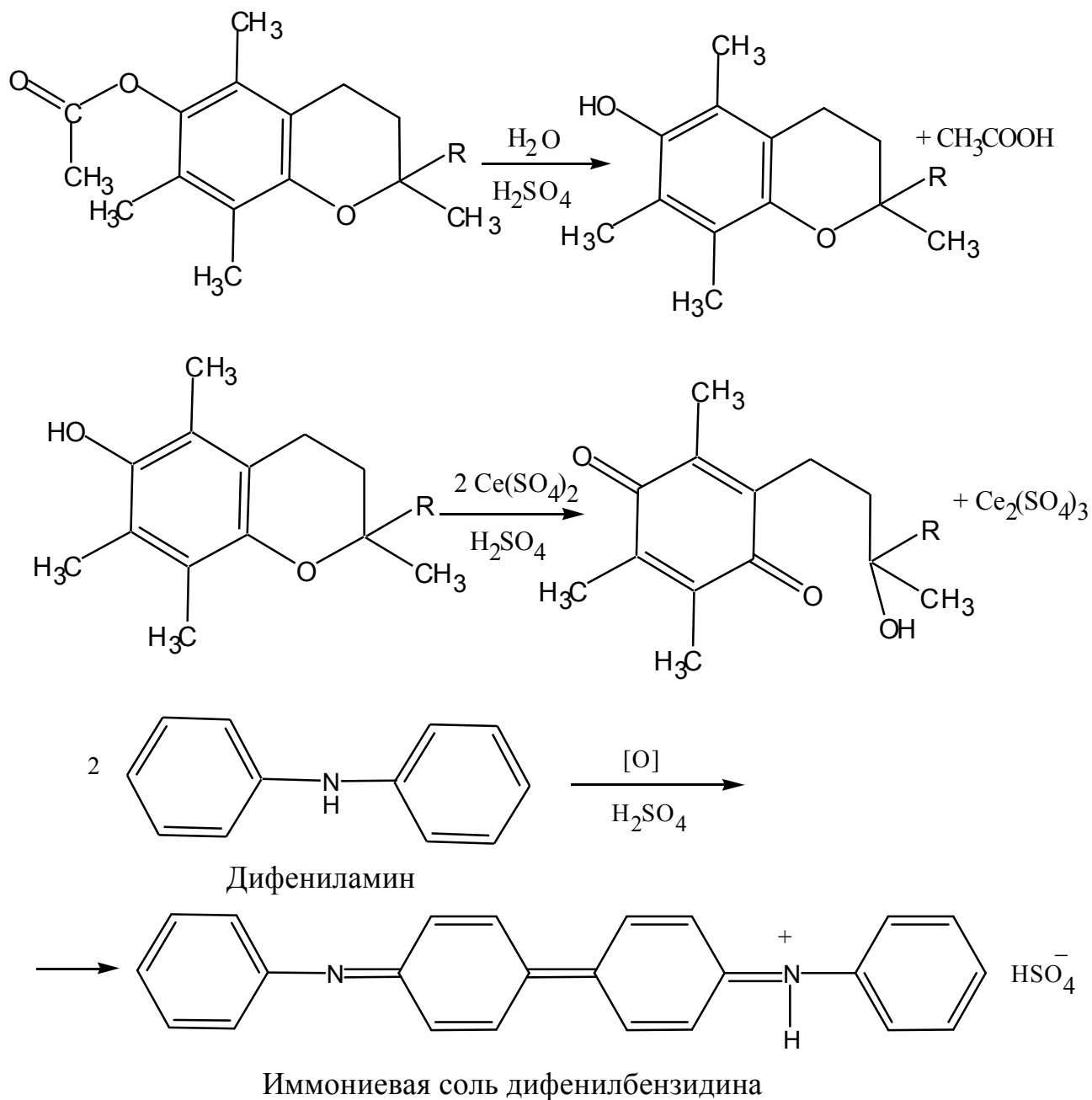
б) При использовании в качестве окислителя калия гексацианоферрата (III) в щелочной среде образуется окрашенный ди- $\alpha$ -токоферол:



в) под действием солей церия (IV) и железа (III) происходит окисление токоферола до  $\alpha$ -,  $\beta$ -токоферилхинона с появлением желтого окрашивания.

Эта реакция положена в основу количественного определения токоферола ацетата цериметрическим методом.

Определение основано на кислотном гидролизе при нагревании в присутствии серной кислоты. Выделившийся токоферол титруют сульфатом церия (IV) с индикатором дифениламин до появления сине-фиолетового окрашивания:



**Чистота.** Цериметрический метод используют для определения в препарате примеси  $\alpha$ -токоферола (не более 4%). Испытание

проводят в тех же условиях, но без предварительного гидролиза токоферола ацетата.

**Количественное определение.** 1. Цериметрическое титрование (см выше). 2. Метод ГЖХ.

**Форма выпуска.** В виде 5%, 10% и 30%-ных растворов в масле.

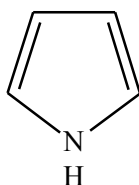
**Хранение.** В герметически закрытых, заполненных доверху банках темного стекла, в прохладном, защищенном от света месте.

**Применение.** При заболеваниях нервно-мышечной системы, периферических сосудов, атеросклерозе, угрожающем аборте, нарушении функции половых желез у мужчин и других заболеваниях.

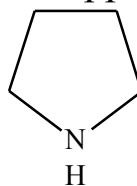
## Глава 2. Азотсодержащие гетероциклические лекарственные средства

### 2.1. Производные пиррола

Пиррол – пятичленный гетероцикл с одним гетероатомом азота. При его полном гидрировании образуется пирролидин.



Пиррол



Пирролидин

Пиррол обладает весьма слабо основными свойствами, а в случае наличия при атоме азота атома водорода одновременно проявляет слабые кислотные свойства.

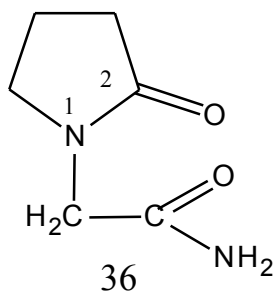
Свободная пара электронов атома азота в пиррольном кольце вместе с 4  $\pi$ -электронами 2-х двойных связей образуют единое электронное облако, придавая ему ароматический характер. Это объясняет высокую реакционную способность пиррола в реакциях электрофильного замещения, а также слабоосновные свойства пиррола.

Пирролидин является циклическим вторичным амином. В отличие от пиррола для него характерны выраженные основные свойства.

Пирацетам – родоначальник новой группы психотропных (ноотропных) лекарственных веществ – представляет собой 2-оксопроизводное пирролидина.

### Piracetam\*\* Pyracetamum

#### Пирацетам



2-(2-оксо-1-пирролидинил) ацетамид

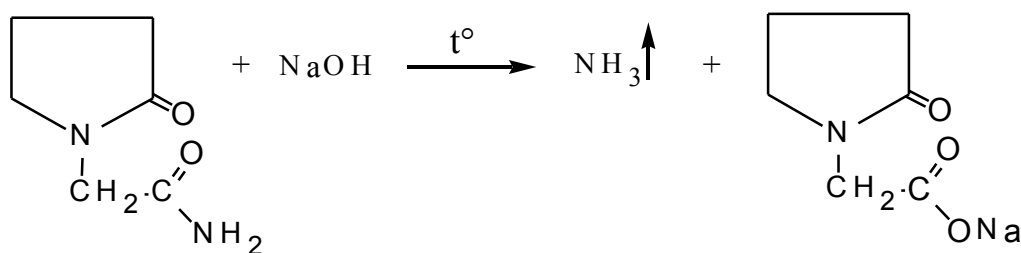
По химической структуре пираретам имеет сходство с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и может рассматриваться как циклический ее аналог.

**Свойства.** Белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха, обладает гидрофильными свойствами (легко растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире).

**Подлинность.** 1. Подлинность пираретама устанавливают с помощью ИК-спектра, снятого в таблетках в области  $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ , по полному совпадению полос поглощения с приведенным рисунком спектра.

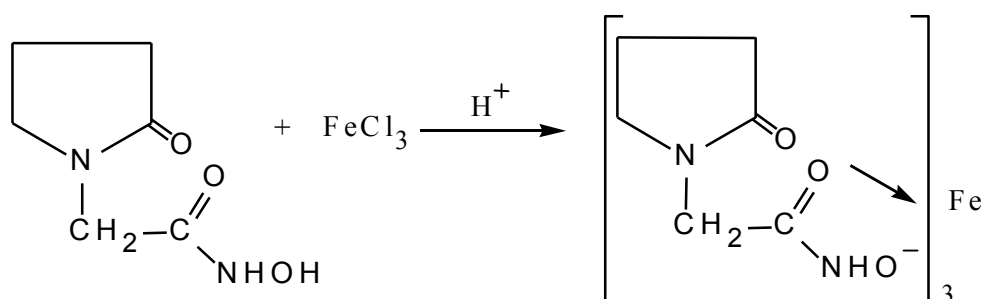
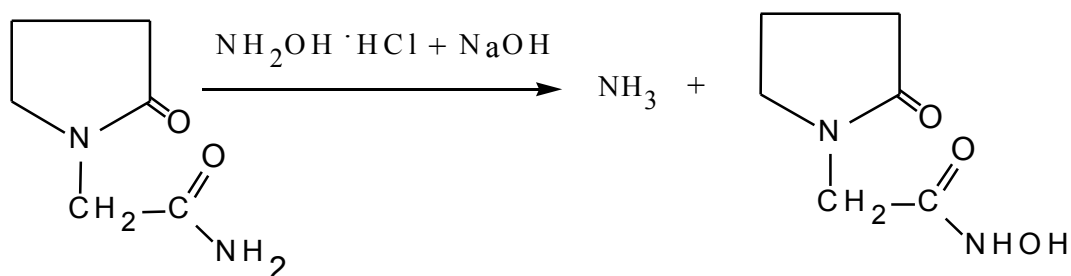
2. УФ-спектр водного раствора не имеет выраженных максимумов поглощения в области от 220 нм до 350 нм.

3. При нагревании препарата с 30% раствором NaOH до кипения выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху или посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



3. С общими осадительными реактивами на алкалоиды.

4. Гидроксамовая проба.



**Чистота.** 1. Посторонние примеси обнаруживают методом хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) на пластинках «Силуфол УФ-254», используя в качестве свидетеля 0,02% раствор пирацетама в метаноле. Восходящий способ, система растворителей: хлороформ-метанол-ледяная уксусная кислота (80:20:3), детектор – раствор о-толидина после хлорирования над смесью  $\text{KMnO}_4$  – конц.  $\text{HCl}$  (1:1). Пятна посторонних примесей не должны по совокупности величины и интенсивности окраски превышать пятно свидетеля (не более 0,5%).

**Количественное определение.** По азоту методом Кьельдаля. После прибавления 30% раствора натрия гидроксида аммиак отгоняют в приемник, в который предварительно наливают раствор кислоты борной ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) и 10 капель смешанного индикатора (метиловый оранжевый – метиленовый синий в соотношении 2:1). Отгон титруют 0,1 моль/л  $\text{HCl}$ .

**Хранение.** Список Б. В сухом защищенном от света месте.

**Форма выпуска.** Капсулы по 0,4 г, таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета по 0,2 г; 20% раствор в ампулах.

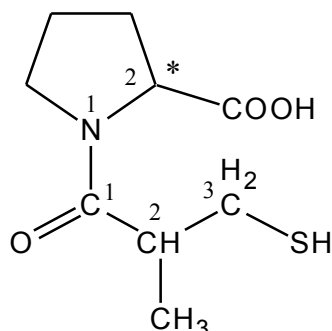
**Применение.** Является первым препаратом группы ноотропных средств, стимулирующих обучение, улучшающих память и умственную деятельность. Применяют при различных заболеваниях нервной системы, особенно связанных с сосудистыми заболеваниями и нарушениями обменных процессов мозга.

**Препараты каптоприл и эналаприл** – синтетические ингибиторы ангиотензинконвертирующего (АПК) фермента, обладающие антигипертензивным действием, были созданы в 80-е годы XX века. В основе химической структуры этих препаратов лежит аминокислота – пролин.

Каптоприл – первый синтетический серосодержащий ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента. Эналаприл отличается от каптоприла более сложной химической структурой (содержит дополнительно аминокислоту аланин) и отсутствием меркаптогруппы. Он является «пролекарством», так как в организме гидролизует до каптоприла.

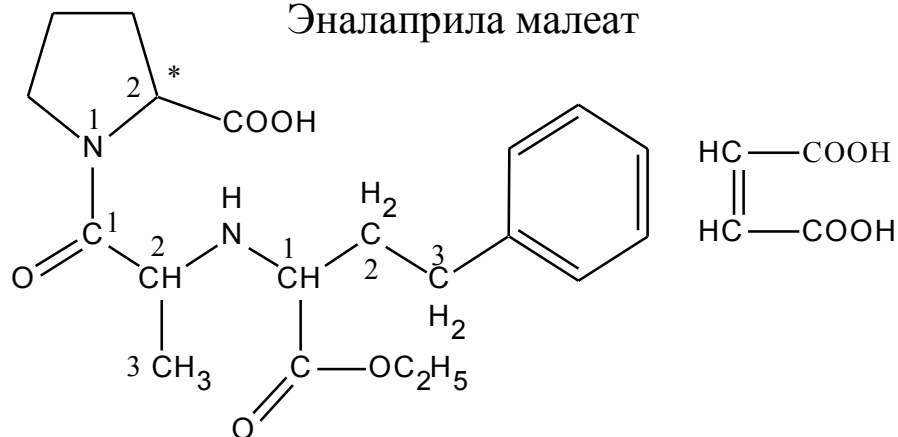
## Captopril\* Каптоприл

Капотен, Тензиомин



1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин

## Enalapril\* maleate Эналаприла малеат



1-[N-(S)-1-Карбокси-3-фенилпропил]-L-аланил-L-пролин-1'-этилового эфира малеат

**Свойства.** ЛС – белые кристаллические порошки, каптоприл имеет характерный запах, легко растворим в воде, хлороформе, хлористом метиле и этаноле. Эналаприл умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, метаноле и не растворим в хлороформе.

**Подлинность.** 1. ИК-спектры каптоприла и эналаприла должны соответствовать спектрам соответствующих стандартных образцов (Фармакопея США).

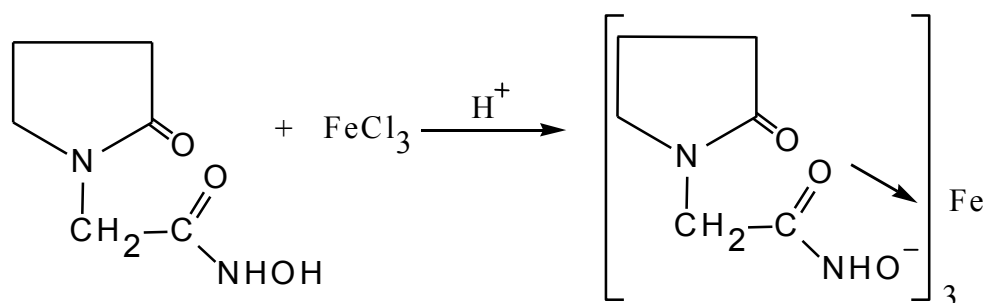
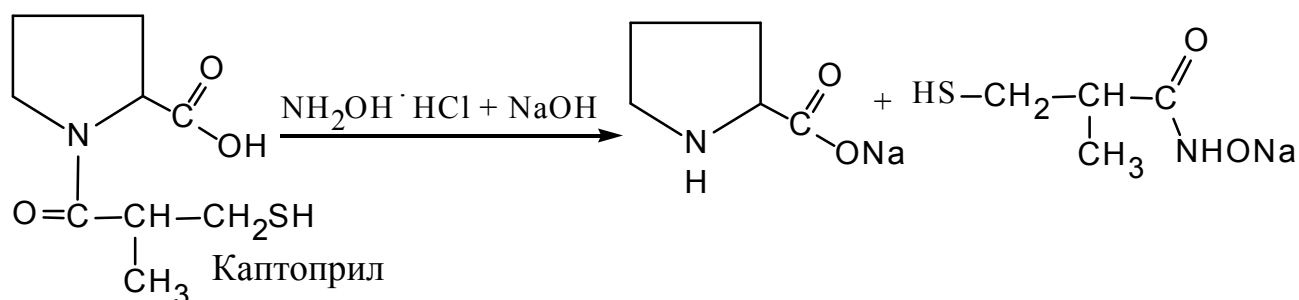
2. Оба препарата в пирролидиновом кольце имеют хиральный центр (С-2) и являются левовращающими изомерами. Удельное вращение каптоприла  $[\alpha]$  от  $-125^{\circ}$  до  $-134^{\circ}$  (с 1,0%; абс. этанол).

3. УФ-спектр каптоприла имеет 1 слабо выраженный максимум, который не применим для количественного определения (215 нм). В УФ-спектре этанольного раствора эналаприла малеата наблюдается 1 максимум с длиной волны 260 нм (ароматическое кольцо).

4. Каптоприл и эналаприл идентифицируют методом ВЭЖХ по временам удерживания основных пиков.

5. Третичный атом азота определяют с привлечением общих осадительных реактивов на алкалоиды.

6. Карбоксамидную (каптоприл) и сложноэфирную связь (эналаприла малеат) обнаруживают гидроксамовой пробой:



### Специфические реакции.

7. Меркаптогруппу (SH) в каптоприле переводят в ионогенное состояние и обнаруживают реакцией с нитропруссидом натрия.

8. SH-группа в каптоприле обесцвечивает раствор йода (применяют для количественного определения).



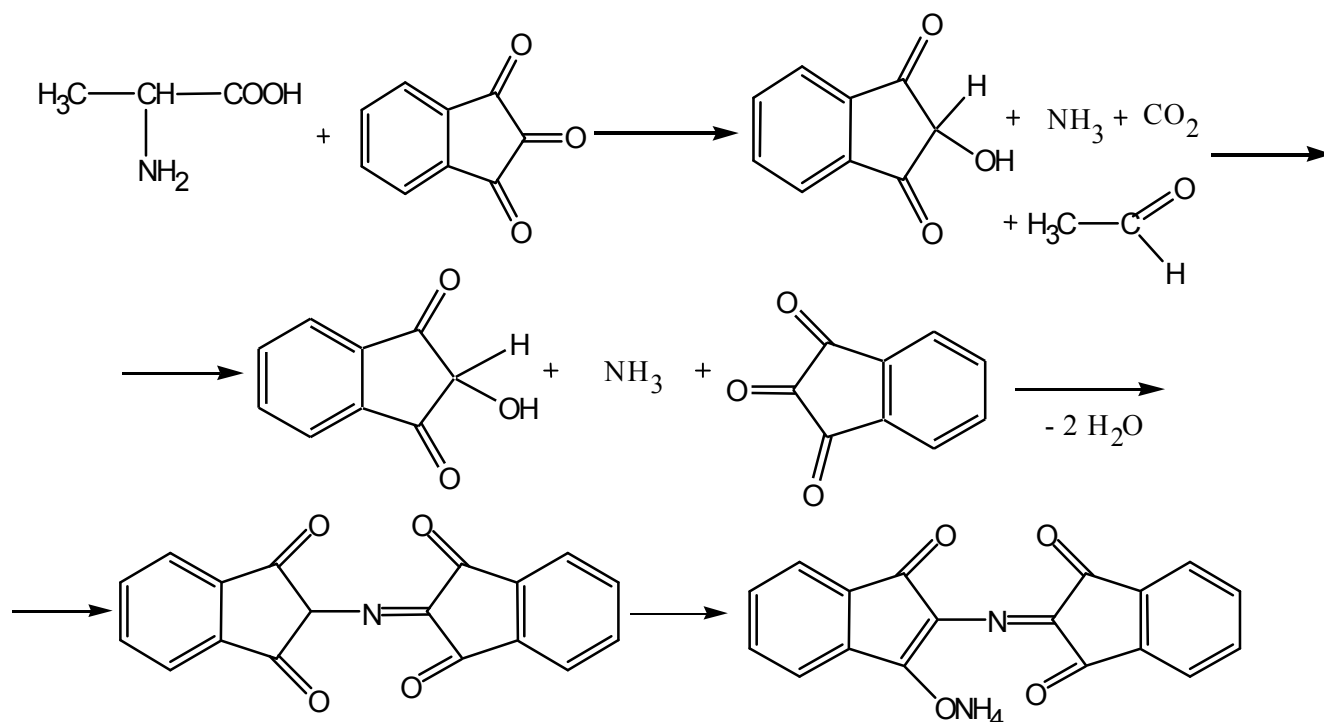
9. Каптоприл идентифицируют методом хроматографии в тонком слое (ТСХ) на пластинках «Силуфол» или «Сорбфил» УФ-254 в системе растворителей толуол – ледяная уксусная кислота (3:1).

10. После щелочного гидролиза эналаприла выделяется этанол, который подтверждают йодоформной пробой.





11. Нингидриновая проба за счет наличия аланина в эналаприле (сине-фиолетовое окрашивание):

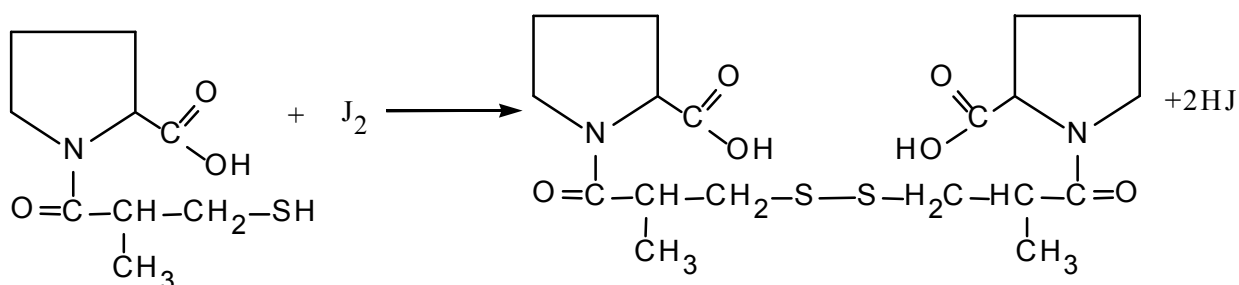
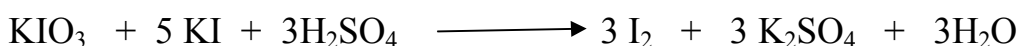


12. На двойную связь в малеиновой кислоте:

а) с калия перманганатом в кислой среде – обесцвечивание.

б) обесцвечивание бромной воды с образованием дибромянтарной кислоты, которую определяют по т. пл.

**Количественное определение.** 1. Содержание каптоприла определяют методом йодатометрии, основанном на окислении меркаптогруппы йодом:



Титрант – калия йодат, индикатор – крахмал.

2. Количественное определение каптоприла (таблетки) выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 212 нм (растворитель 0,1 моль/л раствор хлороводородной кислоты); эналаприла малеата – при длине волны 260 нм.

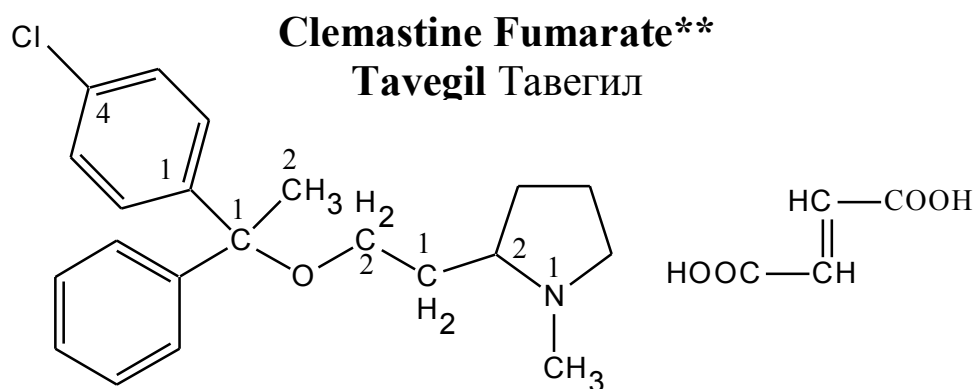
3. Эналаприла малеат определяют алкалиметрически по малеиновой кислоте (индикатор фенолфталеин).

**Форма выпуска.** Каптоприл – таблетки по 0,025; 0,05 и 0,1 г, эналаприл – по 0,005, 0,01 и 0,02 г.

**Хранение.** По списку Б, в сухом, защищенном от света месте в плотно укупоренной таре, каптоприл – при температуре не выше 30°C.

**Применение:** Каптоприл – первый синтетический ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента (АПФ). Назначают каптоприл для лечения гипертонической болезни и застойной сердечной недостаточности.

Эналаприл является «пролекарством», так как в организме он гидролизуется с образованием эналаприлата, являющегося ингибитором АПФ.



2-[2-[1-(4-Хлорфенил)-1-фенилэтокси]этил]-  
1-N-метилпирролидина фумарат

**Свойства.** Бесцветный кристаллический порошок, без запаха, умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в гидрофобных растворителях.

**Подлинность.** 1. УФ-спектр в этаноле имеет один максимум поглощения при длине волны 295 нм.

2. Ковалентно-связанный С1 а) проба Бейльштейна - зеленое окрашивание пламени; б) сплавление с NaOH – хлорид ион открывают с серебра нитратом в азотнокислой среде.

3. На двойную связь фумаровой кислоты – аналогично определению малеиновой кислоты в препарате «Эналаприла малеат».

**Количественное определение.** УФ-спектрофотометрия при 295 нм.

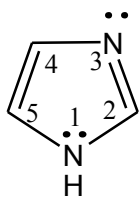
**Форма выпуска.** Таблетки светло-желтого цвета, содержащие по 1 мг основания препарата, ампулы по 2 мл, содержащие по 2 мг основания в водном растворе пропиленгликоля.

**Хранение.** Список Б.

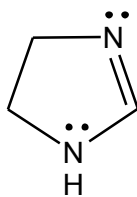
**Применение.** Противогистаминный препарат. Применяют при аллергических дерматозах, рините, конъюнктивите, отеке Квинке.

## 2.2. Производные имидазола и имидазолина

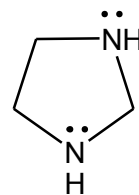
В основе этой группы лекарственных средств лежит пятичленный гетероцикл – имидазол, содержащий два атома азота в положениях 1 и 3 кольца и две сопряженных двойных связи. Последние с 4-мя  $\pi$ -электронами и неподеленной парой электронов атома азота в 1-м положении образуют единую 6-электронную ароматическую систему. Атом азота, находящийся в положении 3, обладает относительно свободной электронной парой и является нуклеофильным центром, обуславливая основные свойства имидазола и его производных.



Имидазол



Имидазолин



Имидазолидин (тетра-  
гидроимидазол)

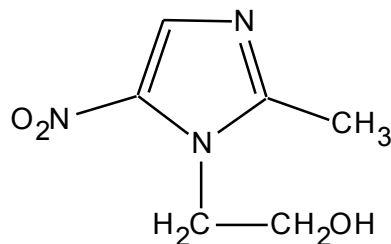
Для имидазола и его производных типичной является способность вступать в реакции электрофильного замещения: нитрование и сульфирование (в положение 4 и 5), галогенирование (в положение 2, 4 и 5).

Имидазол образует соли как с сильными минеральными кислотами (азотной, хлороводородной), так и с органическими кислотами. Вместе с тем он способен образовывать соли со щелочными и щелочноземельными металлами. Таким образом, имидазол обладает амфотерными свойствами, являясь более сильным основанием и одновременно более сильной кислотой, чем пиррол. Имидазолин – это частично гидрированный имидазол.

## Производные имидазола

### Metronidazole\* Metronidazolium

Метронидазол

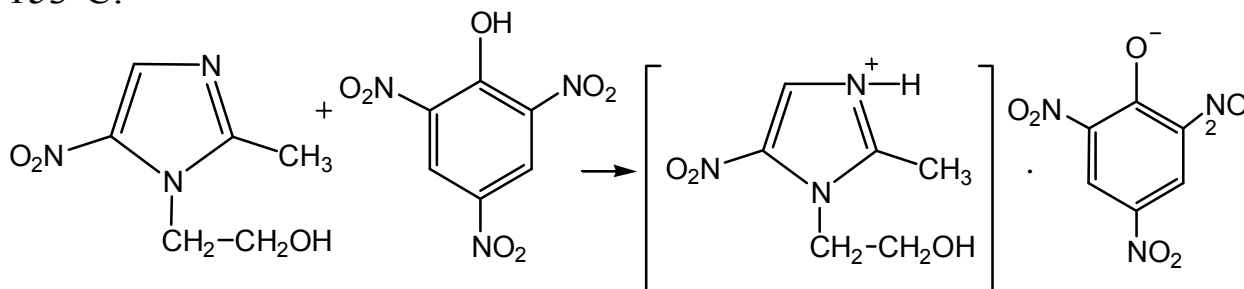


2-Метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол

**Свойства.** Белый или зеленовато-желтоватого (иногда кремового) цвета кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, мало – в спирте (в 200 ч.), хлороформе (в 250 ч.) и не растворим в эфире.

Чувствителен к свету!

**Подлинность.** 1. Реакции с общими осадительными реактивами на алкалоиды: раствор метронидазола (1,5%) в 0,1 М серной кислоте с раствором кислоты пикриновой (1%) образует пикрат с т. пл. 148-153<sup>0</sup>С.



2. Реакция на NO<sub>2</sub> группу: 2.1. После восстановления цинковой пылью в хлороводородной кислоте, проводят diazotирование и смешивают с щелочным раствором β-нафтола, образуется азокраситель интенсивно-красного цвета.

2.2. При нагревании метронидазола с раствором натрия гидроксида появляется интенсивная красно-фиолетовая окраска, переходящая в желтую при добавлении кислоты хлороводородной и вновь возникающую при подщелачивании.

3. УФ-спектр 0,001% спиртового раствора препарата имеет один максимум поглощения при λ 312 нм (E = 512–548).

**Количественное определение.** 1. Метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты: титрант – 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый.

2. УФ-спектрофотометрия при длине волны 312 нм.

3. ФЭК, основанная на цветных реакциях.

**Форма выпуска.** Таблетки по 0,25 и 0,5 г, 0,5% раствор для инъекций, влагалищные свечи по 0,5 г.

**Хранение.** Список Б. В сухом защищенном от света месте.

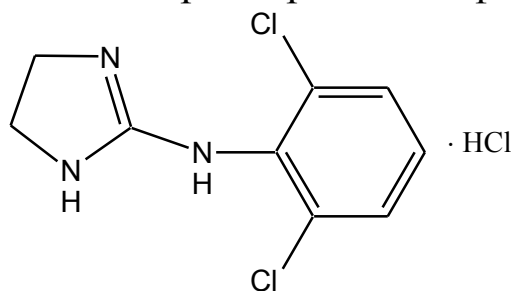
**Применение.** Используют при лечении урогенитального трихомоноза.

Как антибактериальное средство метронидазол применяют для лечения больных гнойной анаэробной раневой инфекцией, анаэробной инфекцией органов дыхания, мочевых путей, желудочно-кишечного тракта.

### *Производные имидазолина*

#### **Clonidine Hydrochloride\*\* Clophelinum**

Клонидина гидрохлорид Клофелин



2-(2,6-Дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид

**Свойства.** Белый кристаллический порошок, без запаха, обладает гидрофильными свойствами: растворим в воде, умеренно – в этаноле, мало – в хлороформе и практически не растворим в эфире.

**Подлинность.** 1. На третичный атом азота. Препарат образует осадки с общими осадительными реактивами на алкалоиды (реактив Драгендорфа, пикриновая кислота), цветными реактивами (раствором аммония ванадата в концентрированной серной кислоте).

2. Реакция на хлорид ион с серебра нитратом в азотнокислой среде.

3. При добавлении к водному раствору клонидина гидрохлорида раствора NaOH выпадает осадок основания, в котором обнаруживают ковалентно-связанный хлор.

4. УФ-спектр 0,02% раствора клонидина гидрохлорида имеет 2 максимума поглощения при 272 нм и 280 нм.

**Чистота.** 1. pH 2% водного раствора должна быть 4,5-6,5.

2. Содержание примеси 2,6-дихлоранилина не должно превышать в препарате 0,1%, что определяется методом ТСХ на пластинках «Силуфол» в системе растворителей четыреххлористый углерод-метанол (1:1).

**Количественное определение.** 1. Метод неводного титрования в присутствии ртути (II) ацетата в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым.

2. СФ-метрический метод количественного определения лекарственного средства в таблетках и инъекционных растворах.

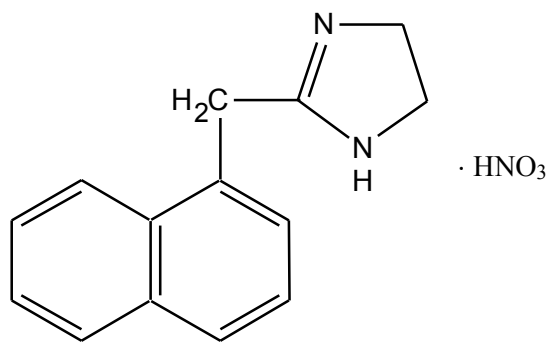
**Хранение.** ЛС хранится по списку А, таблетки – по списку Б. В сухом, защищенном от света месте.

**Применение.** Клонидина гидрохлорид проявляет гипотензивный эффект.

Применяют при различных формах гипертонической болезни, в том числе обусловленной хронической почечной недостаточностью. Очень эффективен в маленьких дозах (0,175 – 0,350 мг). Он оказывает также седативный эффект. Нельзя назначать вместе с антидепрессантами (из-за ослабления гипотензивного эффекта).

**Naphazoline Nitrate\*\* Naphthyzinum**

Нафазолина нитрат Нафтизин



4,5-Дигидро-2-(1-нафталинилметил)-1Н-имидазола  
мононитрат

**Свойства.** Нафазолина нитрат – белый кристаллический порошок (иногда с желтоватым оттенком), легко растворим в воде и этаноле, умеренно – в хлороформе.

**Водные растворы разлагаются на свету и при стерилизации в автоклаве.**

**Подлинность.** 1. Препарат образует осадки с общими осадительными реактивами на алкалоиды (на третичный атом азота).

2. При смешивании нафазолина нитрата с реактивом Марки появляется серо-голубое окрашивание.

3. Нитрат ион открывают реакцией с дифениламином в концентрированной серной кислоте, наблюдается голубое окрашивание.

4. При взаимодействии с бромной водой наблюдается желтое окрашивание, а при нагревании – фиолетовое окрашивание (за счет имидазолина).

5. ИК-спектр препарата должен соответствовать ИК-спектру ГСО.

6. УФ-спектр нафазолина нитрата в растворе 0,01 моль/л хлороводородной кислоты имеет 5 максимумов поглощения при длинах волн: 270 нм, 280 нм, 287 нм, 291 нм и 313 нм, минимумы поглощения – при 247 нм и 273 нм.

**Количественное определение.** Алкалометрически по связанной азотной кислоте в спиртовом растворе.

**Форма выпуска.** 0,05% раствор и 0,1% эмульсия.

**Хранение.** По списку Б. В сухом, защищенном от света месте.

**Применение.** Нафазолина нитрат оказывает  $\alpha$ -адреномиметическое действие. Нафазолина нитрат по сравнению с норадреналином и мезатоном вызывает более длительное сужение периферических сосудов. Повышает артериальное давление, расширяет зрачок.

Применяют препарат при острых ринитах, ларингитах, при воспалении гайморовых полостей, при аллергических конъюнктивитах, сенном насморке и других аллергических заболеваниях.

### 2.3. Производные индола

В основе всех препаратов, производных индола, лежит гетероцикл пиррол, конденсированный с бензолом – так называемый бензо[b]пиррол.

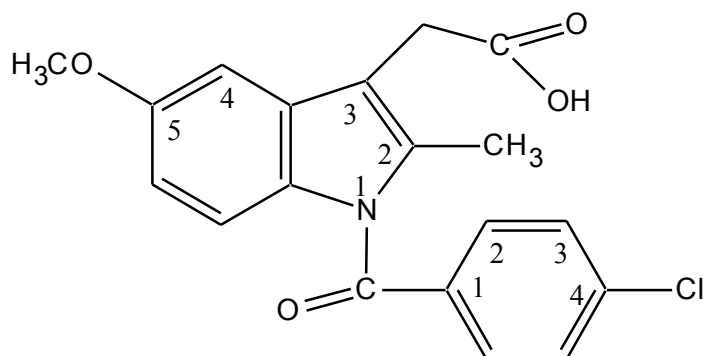
Алкалоиды, производные индола, способны легко окисляться различными окислителями, в том числе и кислородом воздуха. Индол вступает в реакции электрофильного замещения в положение 3 индольного кольца, и только в том случае, если оно занято, реакции протекают в положение 2.

Индол, как и пиррол, обладает слабыми кислотными свойствами. При отсутствии заместителей у атома азота индол образует натриевые и калиевые соли с соответствующими едкими щелочами.

К группе индола относятся многие природные соединения: триптофан, серотонин и ряд алкалоидов растительного происхождения: физостигмин (из калабарских бобов), стрихнин (из рвотного ореха), резерпин (из раувольфии), эргометрин и эрготамин (из спорыньи).

Индольное кольцо содержится также в ряде синтетических препаратов (серотонина адипинат, индометацин) и в полусинтетическом препарате – кавинтон.

**Indometacin\*\*** Индометацин



1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-уксусная кислота

**Свойства.** Белый кристаллический порошок с резко выраженными липофильными свойствами: не растворим в воде, растворим в этаноле, эфире и других органических растворителях, а также в едких щелочах (за счет наличия карбоксильной группы).

**Подлинность.** 1. Осадки с общими осадительными реактивами на алкалоиды.

2. Ковалентно-связанный хлор обнаруживают пробой Бейльштейна или после перевода галогена в ионогенное состояние нагреванием с концентрированным раствором натрия гидроксида открывают его реакцией с серебра нитратом в азотнокислой среде.

3. На карбоксамидную связь проводят гидроксамовую пробу (как в случае каптоприла).

4. Карбоксильную группу обнаруживают реакцией с солями тяжелых металлов.



**Количественное определение.** I. Метод неводного титрования: титрант - 0,1 моль/л раствор NaOH в среде диметилформамида (ДМФА).

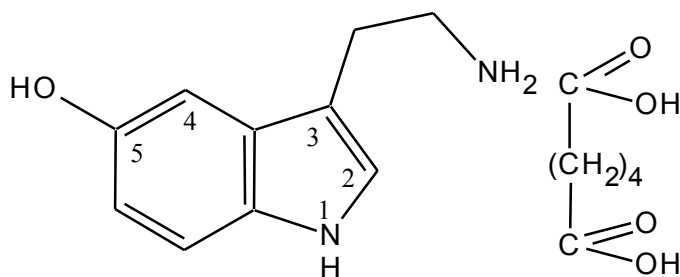
2. Спектрофотометрический метод при длине волны 318 нм.

**Форма выпуска.** В капсулах и драже по 0,025 г и суппозиториях по 0,05 г.

**Хранение.** Список Б.

**Применение.** Нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий также анальгезирующим и жаропонижающим действиями (противоревматическое средство).

### **Serotonini Adipinas** Серотонина адипинат



#### 3-(2-Аминоэтил)-5-гидрокси-1Н-бензо[b]пиррола адипинат

Серотонин является биогенным амином, содержащимся в различных органах и тканях организма.

Получают препарат синтетическим путем в виде соли с адипиновой кислотой, придающей ему гидрофильный характер.

**Свойства.** Белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, умеренно – в этаноле и не растворим в липофильных растворителях.

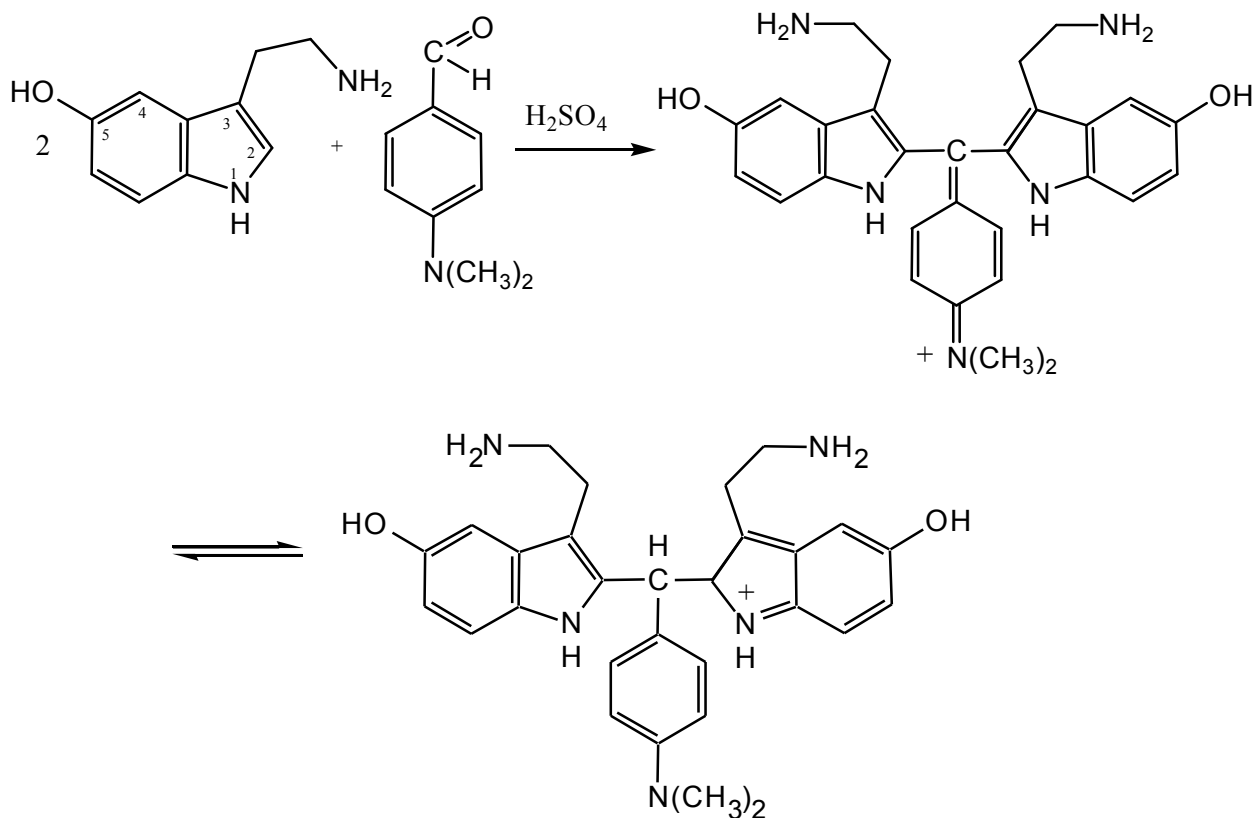
**Подлинность.** 1. Общие осадительные реактивы на алкалоиды.

2. На фенольный гидроксил: а) к этанольному раствору препарата прибавляют раствор FeCl<sub>3</sub>, появляется зелёное окрашивание;

б) с диазотированной сульфаниловой кислотой образуется азокраситель оранжево-красного цвета.

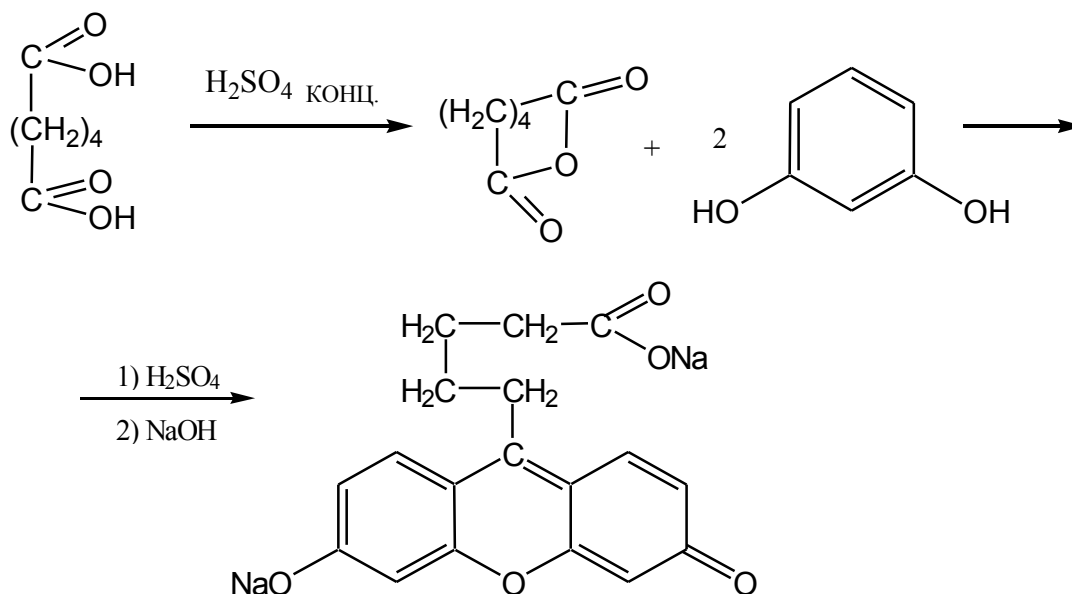
3. На первичную аминогруппу – реакция замещения с раствором п- диметиламинобензальдегида (п- ДМАБА) и концентрированной серной кислотой (красное окрашивание).

Предположительно реакция протекает по следующей схеме:



#### 4. Обнаружение адипиновой кислоты:

При нагревании препарата с резорцином и концентрированной серной кислотой наблюдается красное окрашивание, которое при подщелачивании переходит в ярко-зеленую флуоресценцию. Реакция протекает по типу образования флуоресцеина с фталевой кислотой.



**Количественное определение.** 1. Метод – нейтрализации по связанной адипиновой кислоте.

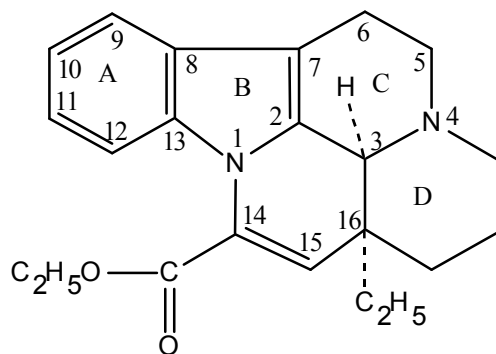
2. Метод титрования в неводной среде, как слабого основания (первичная аминогруппа).

**Форма выпуска.** В виде порошка и ампул, содержащих по 1 мл 1% раствора.

**Хранение.** Список Б. В защищенном от света месте.

**Применение.** Для лечения геморрагического синдрома. Способствует повышению стойкости капилляров и уменьшению длительности кровотечений.

**Vinpocetine\*\* Винпоцетин**  
**Cavinton Кавинтон**



Этиловый эфир аповинкаминовой кислоты

Или (3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )-Эбурнаменин-14-карбоновой кислоты

Является полусинтетическим производным алкалоида девинкана, содержащегося в надземных частях вида барвинка.

Основу химической структуры винпоцетина составляет индол (циклы АВ и дигидрохинолизидин (циклы CD)).

**Свойства.** Белый кристаллический порошок без запаха, обладающий резко выраженным липофильным характером (так как является основанием и сложным эфиром): практически не растворим в воде, растворим в этаноле, эфире, хлороформе, кислотах с образованием солей.

**Подлинность.** 1. ТСХ на силуфоле хлороформного раствора препарата в системе хлороформ-этанол-бензол (8:2:4), при проявлении раствором Драгендорфа должно обнаруживаться одно оранжево-желтое пятно винпоцетина с  $R_f \sim 0,6$ .

2. В УФ-спектре метанольного раствора винпоцетина обнаруживается один максимум поглощения при длине волны 312 нм.

3. Сложноэфирную группу обнаруживают по реакции образования комплексной соли гидроксамовой кислоты с солями железа (III).

4. При щелочном гидролизе образуется этанол, который идентифицируют йодоформной пробой.

5. Винпоцетин, как и другие производные индола, легко окисляется с образованием окрашенных продуктов: с раствором Фреде образуется синее окрашивание, а с  $K_2Cr_2O_7$  в присутствии кислоты серной концентрированной наблюдается зеленое окрашивание, переходящее в коричневое.

**Количественное определение.** 1. Метод УФ-спектрофотометрии при длине волны 312 нм.

2. Метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрант – 0,1 моль/л раствор кислоты хлорной, индикатор – кристаллический фиолетовый.

**Формы выпуска.** Таблетки по 0,005 г, 0,5% раствор в ампулах.

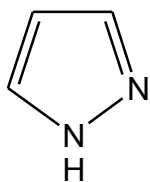
**Хранение.** Список Б. В защищенном от света месте.

**Применение.** Препарат обладает способностью расширять сосуды мозга, усиливать кровоток и улучшать снабжение мозга кислородом при психических и неврологических нарушениях, связанных с нарушением мозгового кровообращения, при расстройствах памяти.

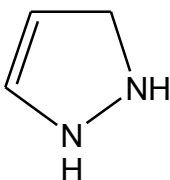
## 2.4. Производные пиразола

Из производных пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами азота большой интерес представляют производные пиразола. Пиразол в природе не встречается. Все соединения этого ряда получены синтетическим путем.

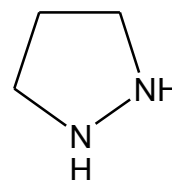
В медицинской практике нашли применение анальгезирующие средства, являющиеся производными пиразолина и пиразолидина.



Пиразол



Пиразолин



Пиразолидин

С химической точки зрения пиразол является крайне слабым (однокислотным) основанием. С сильными кислотами он образует соли, разлагающиеся под действием воды или при нагревании.

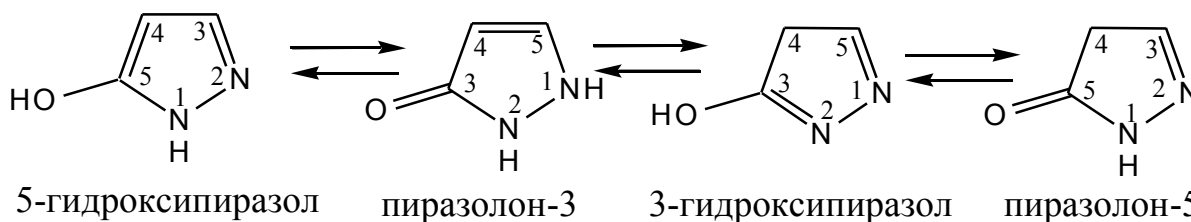
Водород у атома азота в положении 1 имеет кислый характер и способен замещаться на атомы металла. Пиразол имеет ароматический характер и способен вступать в реакции электрофильного замещения. Двойные связи в пиразоле гидрируются частично или полностью с образованием в первом случае пиразолина, а во втором – пиразолидина.

К производным пиразолина относят: феназон (антипирин), метамизол-натрий (анальгин), к производным пиразолидина – фенилбутазон (бутадион).

Для препаратов, производных пиразолина, характерно наличие одной оксогруппы в положении 5, производные пиразолидина содержат в своей структуре две оксо-группы. Для препаратов обеих групп характерно наличие фенильного радикала в положении 1. У атома азота в положении 2 могут быть различные заместители (метильный или фенильный радикал).

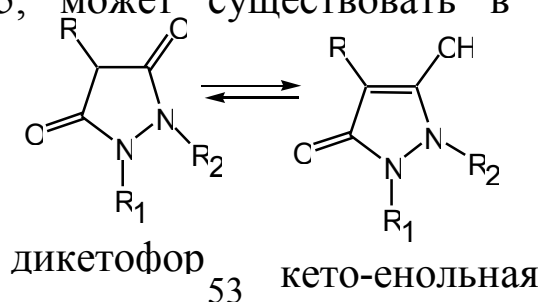
Заместители у 4-ого углеродного атома в кольце обуславливают своеобразие химических свойств и фармакологического действия препаратов. У феназона в положении 4 имеется атом водорода, который под действием расположенной рядом оксо-группы обладает подвижностью и обуславливает реакции, свойственные только феназону. У остальных препаратов в положении 4 различные заместители, обуславливающие особенности их химического поведения.

Препараты феназон, метамизол-натрий, структура которых содержит молекулу пиразолон-3, может существовать в виде нескольких таутомерных форм:



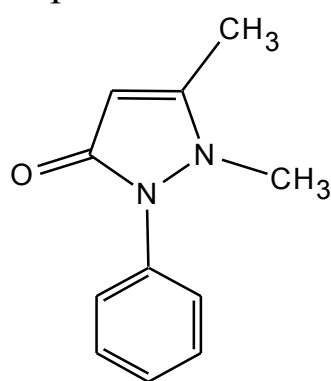
Феназон и метамизол-натрий можно рассматривать как производные пиразолина или пиразолон-5.

Фенилбутазон (бутадион), производное пиразолидин-3,5-диона, подобно пиразолону-5, может существовать в виде нескольких таутомерных форм:



Феназон (антипирин) впервые был синтезирован в 1883 г. Кнорром из ацетоуксусного эфира и фенилгидразина, в настоящее время его получают из дикетена, являющегося продуктом пиролиза ацетона (при 500–600°C над оксидом алюминия). Дикетен конденсируют с фенилгидразином. Образовавшийся 1-фенил-3-метилпиразолон-5 метилируют метиловым эфиром бензолсульфо кислоты, который дает возможность увеличить выход феназона до 90%, не используя при этом высокое давление.

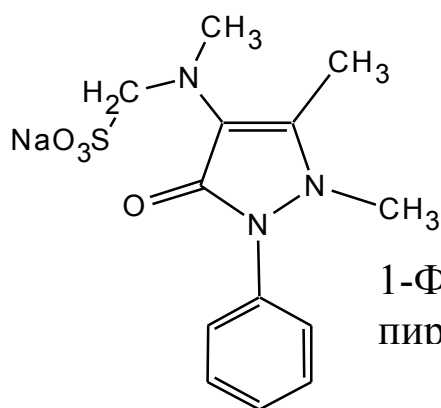
Синтез метамизол-натрия (анальгин) в промышленных условиях осуществляют из монометиламиноантипирин и формальдегид-гидросульфита натрия.



**Phenazone\*\***

**Феназон\*\***

1-Фенил-2,3-диметил  
пиразолон-5

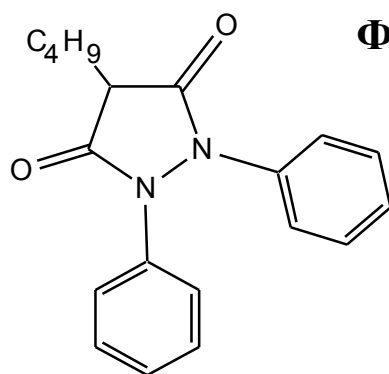


**Metamizole Sodium\*\***

**Метамизол-натрий\*\***

**Анальгин**

1-Фенил-2,3-диметил-4-метиламино  
пиразолон-5- N-метансульфонат натрия



**Phenylbutazone\*\***

**Фенилбутазон\*\***

**Буталион**

1,2-Дифенил-4-бутил  
пиразолидиндион-3,5

**Свойства.** ЛС представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества (метамизол-натрий и фенилбутазон могут иметь желтоватый оттенок), без запаха, горького вкуса.

Феназон очень легко, метамизол-натрий легко растворимы в воде, а фенилбутазон не растворим в воде. В этаноле феназон легко растворим, а метамизол-натрий и фенилбутазон трудно растворимы. В эфире и хлороформе метамизол-натрий практически не растворим из-за наличия гидрофильной группы в молекуле. Остальные производные пиразола легко растворимы в хлороформе.

**Кислотно-основные свойства.** Феназон (антипирин) – нейтральное соединение. Метамизол-натрий (анальгин) образует водные растворы нейтральной реакции (на лакмус). Фенилбутазон (бутадион) в ацетоновом растворе обладает кислотными свойствами, обусловленными наличием подвижного атома водорода в положении 4.

*Для этой группы лекарственных средств нет общей групповой реакции.*

Метамизол-натрий (анальгин) проявляет восстановительные свойства, которые используют для доказательства подлинности и количественного определения.

Феназон (антипирин) благодаря наличию в положении 4 подвижного атома водорода вступает в реакции электрофильного замещения, используемые для качественного и количественного анализов. Кроме того, феназон (антипирин) обладает способностью к комплексообразованию, например с хлоридом железа (III). Слабые основные свойства производных пиразола обусловлены наличием двух гетероатомов азота, которые значительно ослаблены из-за сопряжения с фенильным радикалом.

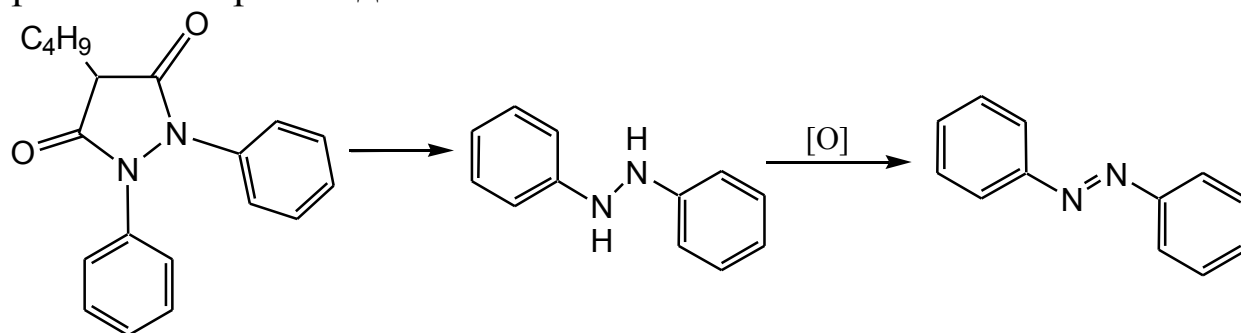
#### **Подлинность**

1. ИК-спектры лекарственных веществ, производных пиразолона, используют для их идентификации.

2. Метамизол-натрий (анальгин) под действием окислителей (например, с раствором железа (III) хлорида) образует продукты окисления, окрашенные в синий цвет. Окраска этих продуктов быстро изменяется под влиянием различных факторов: температуры, рН среды и других.

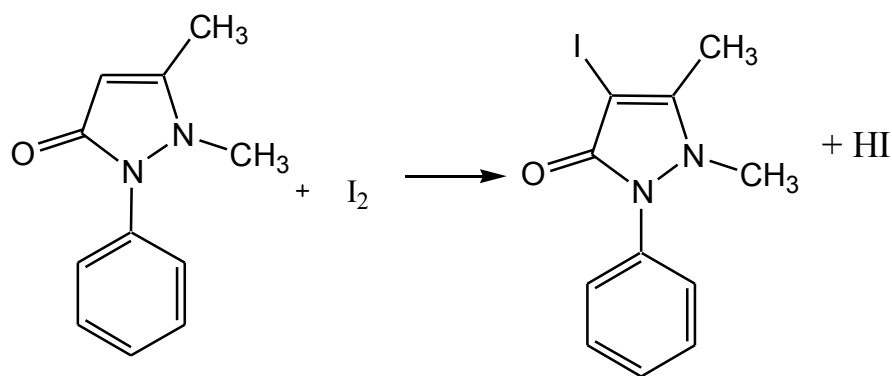
3. Раствор метамизол-натрия (анальгин) при действии 0,1 моль/л раствора йода приобретает фиолетовую или красно-фиолетовую окраску, переходящую от избытка реактива в бурую.

4. Фенилбутазон (бутадион) окисляется в более жестких условиях под действием концентрированной серной кислоты в присутствии натрия нитрита (стойкое вишневое окрашивание) с образованием гидразобензола, который далее окисляется до окрашенных производных азобензола:



5. Феназон (антипирин) и метамизол-натрий (анальгин) под действием раствора калия дихромата в концентрированной серной кислоте приобретают зеленое окрашивание, а фенилбутазон (бутадион) – темно-красное.

6. Феназон (антипирин) вступает в реакцию электрофильного замещения с йодом, образуя йодантипирин.

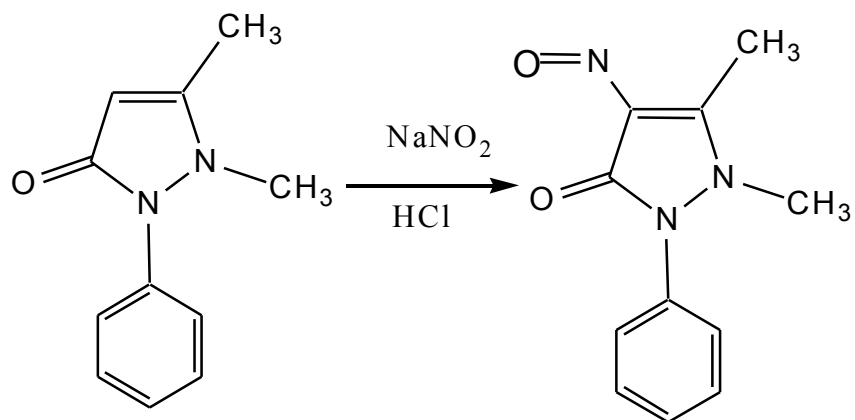


7. Производные пиразола открывают с помощью цветных реакций, которые протекают с различными реактивами: кислотой азотной концентрированной, смесью концентрированных азотной и серной кислот (реактив Эрдмана), 0,5% раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, 1% раствором п-диметиламино-бензальдегида в кислоте хлороводородной разведенной.

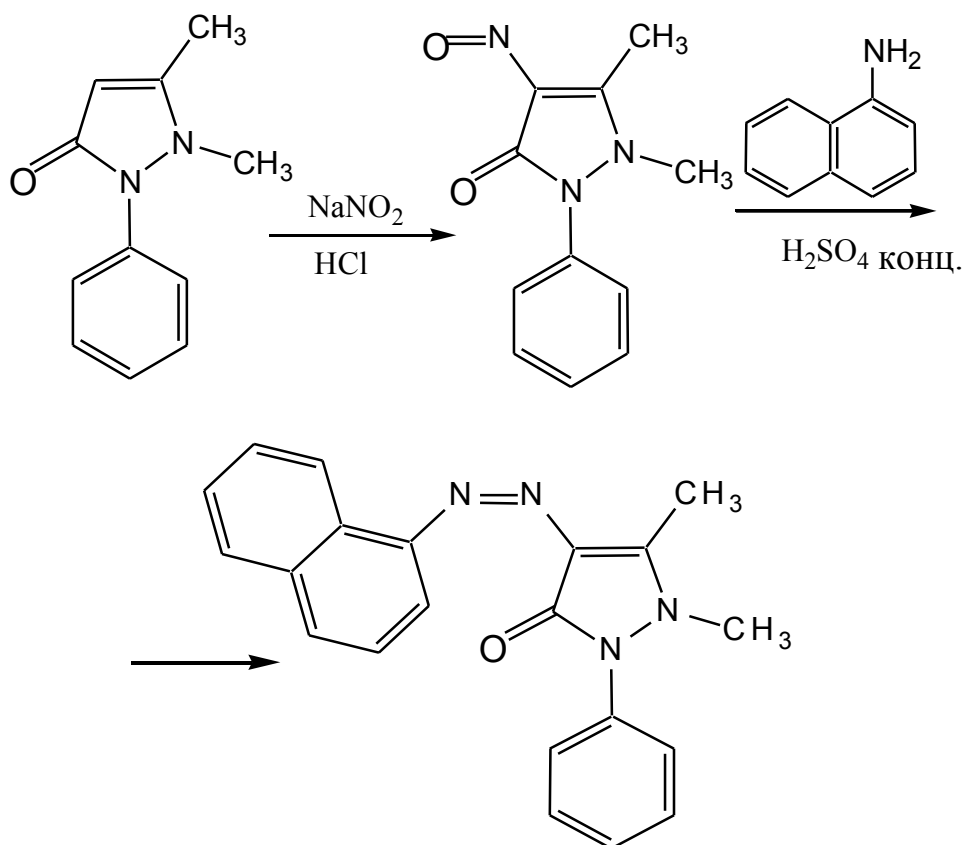


8. Феназон (антипирин) образует окрашенную в красный цвет комплексную соль – феррифеназон, имеющую состав:  $3C_{11}H_{12}N_2O \cdot 2FeCl_3$ .

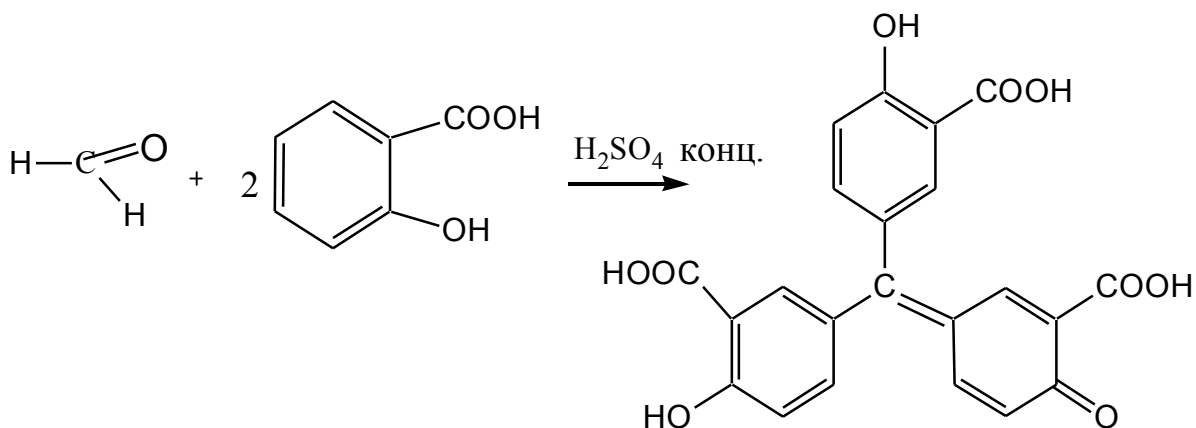
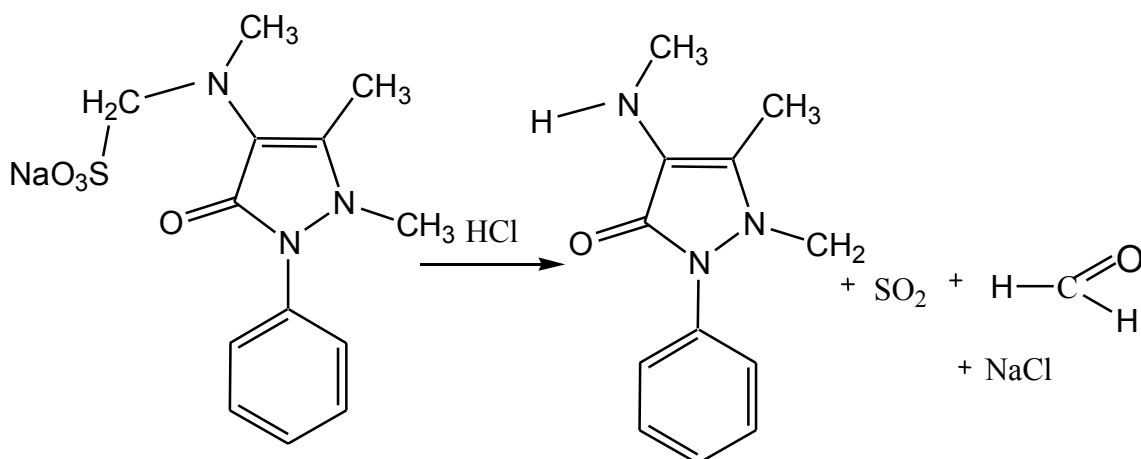
9. Для отличия феназона (антипирина) от других препаратов используют реакцию электрофильного замещения с образованием окрашенного в изумрудно-зеленый цвет нитрозофеназона.



10. Специфической для феназона (антипирина) является реакция, основанная на образовании пиразолонового азокрасителя феназона (антипирина) с  $\alpha$ -нафтиламином:



11 Специфическими реакциями на метамизол-натрий (анальгин) являются: определение иона натрия – с пикриновой кислотой. Выделение диоксида серы и формальдегида при нагревании с минеральными кислотами можно обнаружить по запаху. В присутствии концентрированной серной и салициловой кислот формальдегид образует ауриновый краситель, имеющий интенсивное красное окрашивание.

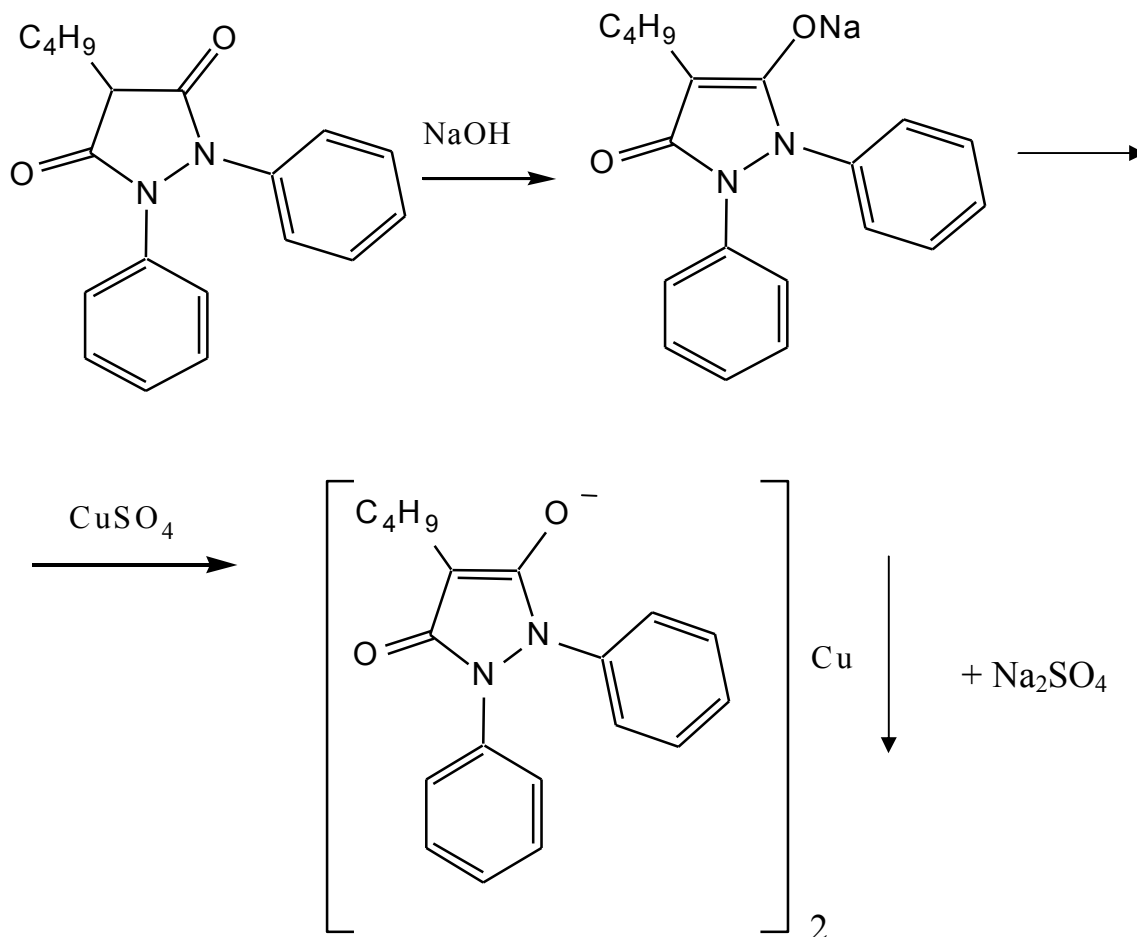


12. Серу в метамизол-натрии (анальгине) можно обнаружить также путем прокаливания препарата со смесью карбонатов натрия и калия. Плав растворяют в азотной кислоте и в фильтрате обнаруживают сульфат-ионы с помощью раствора бария хлорида.

13. При окислении метамизол-натрия (анальгина) раствором калия йодата в присутствии кислоты хлороводородной раствор приобретает малиновое окрашивание, а затем выделяется бурый осадок йода за счет взаимодействия калия йодата с образующимся при гидролизе аналгина серы диоксидом:



14. Фенилбутазон (бутадион) можно идентифицировать реакциями осаждения солями: меди (осадок бледно-голубого цвета); серебра (белого цвета), получив предварительно натриевую соль бутадиона действием раствора натрия гидроксида:



15. Производные пиразола, обладая основными свойствами, дают характерные реакции с общими осадительными реактивами на алкалоиды.

Метамизол-натрий (анальгин) при нагревании с реактивом Миллона (раствор ртути в азотной кислоте) образует темно-синее окрашивание.

**Чистота.** Обнаружение специфических примесей.

1. В феназоне обнаруживают органические примеси, а также бензолсульфонат натрия (по прозрачности 10% раствора в дихлорэтано).

2. В метамизоле-натрия посторонние примеси (не более 0,5%) устанавливают методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254»,

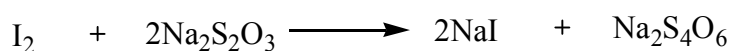
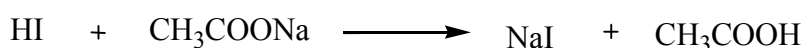
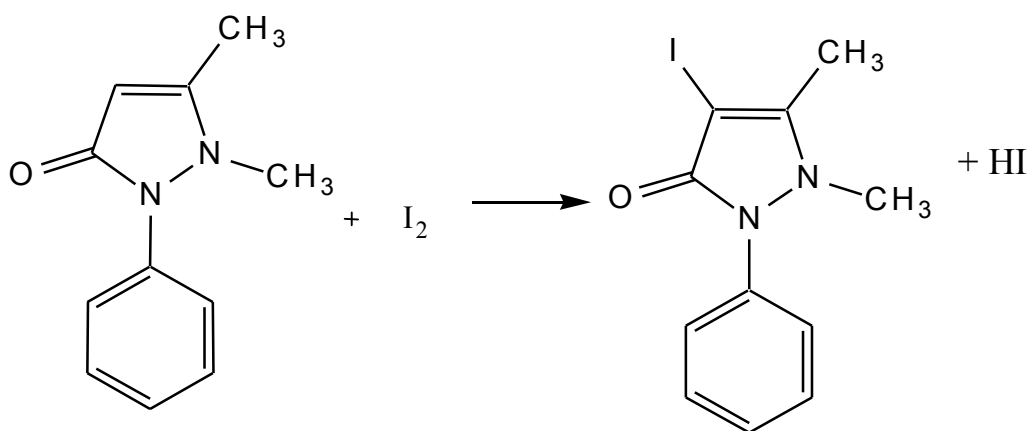
сравнивая со стандартным образцом вещества свидетеля – 4-аминофеназона. Хроматографирование проводят восходящим методом в системе растворителей: хлороформ-метанол (9:1), просматривают в УФ-свете и сравнивают значения  $R_f$  пятен.

3. В фенилбутаzone устанавливают отсутствие примеси гидразобензола по отрицательной цветной реакции с железа (III) хлоридом в присутствии серной кислоты концентрированной.

### Количественное определение

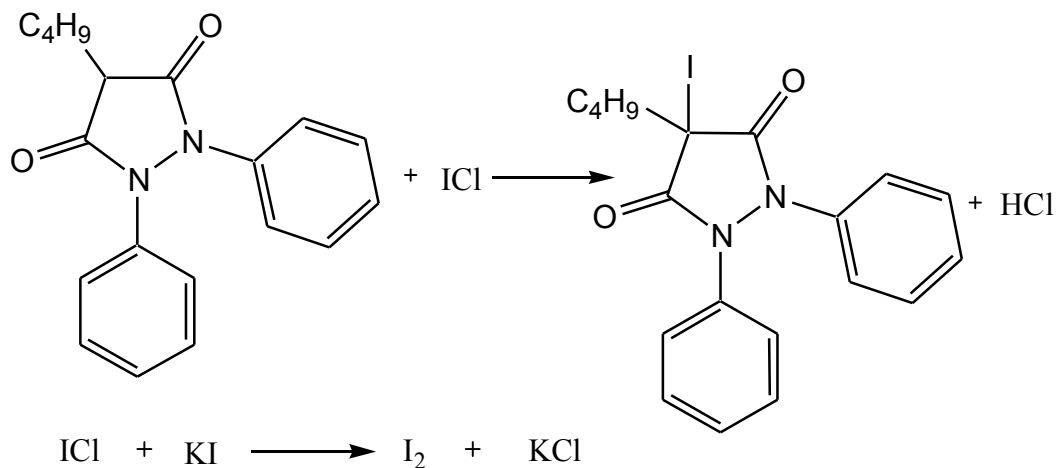
Для количественного анализа используют реакции замещения, а также восстановительные, основные или кислотные свойства ЛС, производных пиразола.

1. Йодиметрическое определение феназона (антипирина) основано на его способности вступать с йодом в реакцию электрофильного замещения за счет подвижного атома водорода в положении 4. Образующийся осадок 4-йодопирина может адсорбировать некоторое количество йода. Поэтому осадок растворяют в хлороформе. Добавляют также ацетат натрия, чтобы предотвратить обратимость реакции. Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:

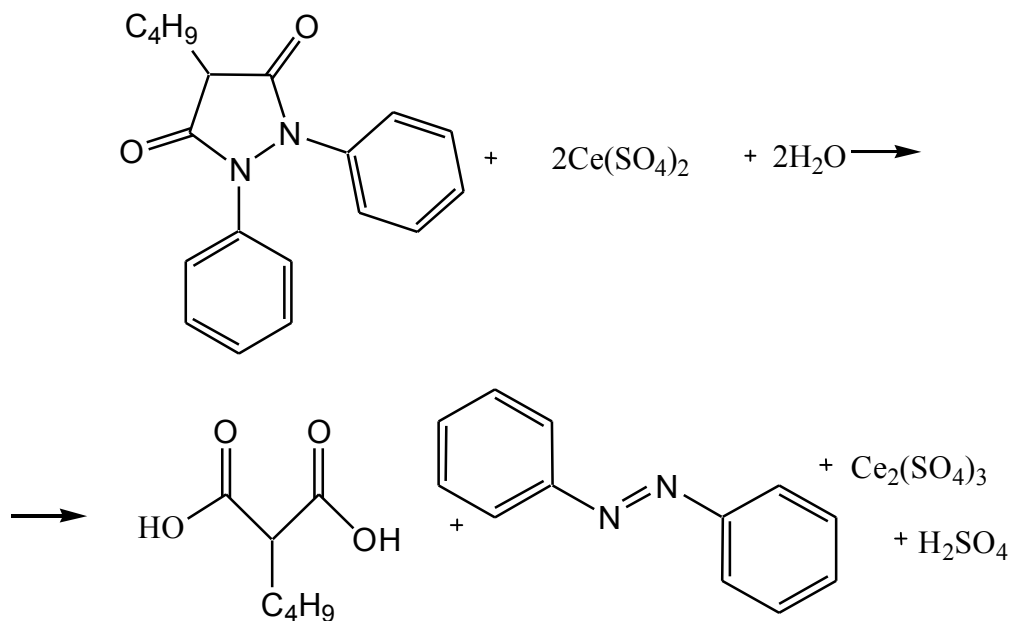


2. Йодхлорометрическое определения феназона (антипирина) проводят прямым титрованием 0,1 моль/л раствором йодмоноклорида (индикатор крахмал) в присутствии 1 капли 1%-ного раствора калия йодида или по избытку йодмоноклорида (обратное титрование) в присутствии 10 мл 10%-ного раствора йодида калия. Выделившийся при этом йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор крахмал).

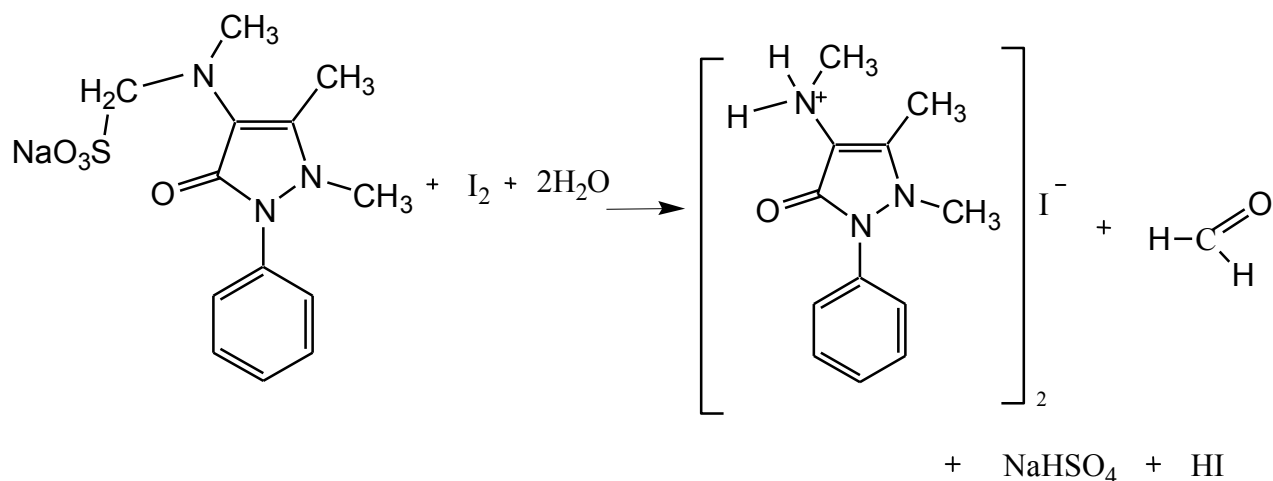
3. Йодхлорометрическое определение фенилбутазона (бутадиона), основанное на реакции электрофильного замещения. Бутадион растворяют при нагревании в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида, нейтрализуют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной и в среде натрия гидрокарбоната титруют 0,1 моль/л раствором йодмоноклорида (индикатор крахмал):



4. Цериметрическое определение фенилбутазона (бутадиона) в водно-спиртовой среде в присутствии серной кислоты. В кислой среде при нагревании происходит гидролиз бутадиона с образованием гидразобензола, который окисляется сульфатом церия до азобензола. Избыток титранта устанавливают йодиметрическим методом.

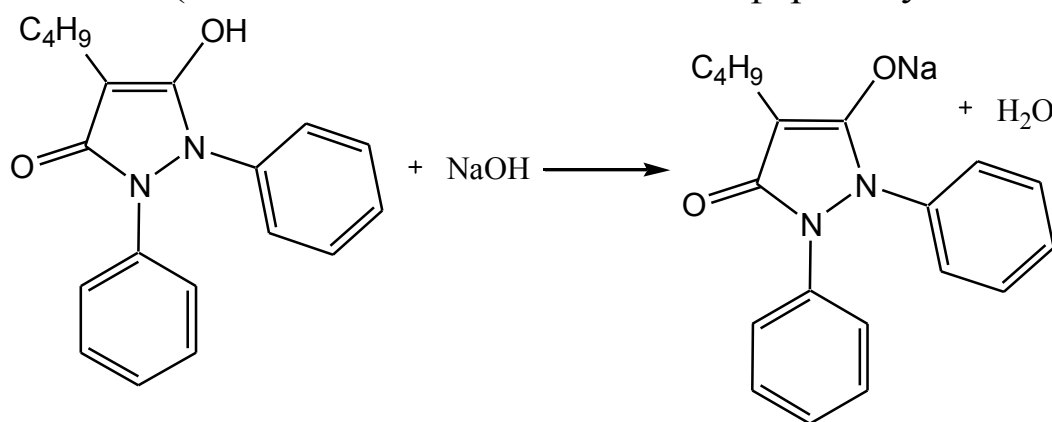


5. Йодиметрическое определение метамизол-натрия (анальгина) основано на окислении препарата йодом в слабокислой водно-спиртовой среде (до окисления серы (IV) в серу (VI)):



Конец титрования устанавливают по избытку титрованного раствора йода (желтое окрашивание).

6. Фенилбутазон (бутадион) определяют алкалиметрически 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида в ацетоне с индикатором фенолфталеином (кислотные свойства енольной формы бутадиона).



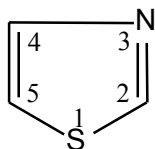
**Хранение.** Препараты, производные пиразола, хранят по списку Б, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. Особенно чувствителен к действию света и влаги метамизол-натрий (анальгин), поэтому его необходимо хранить в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

**Применение.** Феназон (антипирин), метамизол-натрий (анальгин) фенилбутазон (бутадион) применяют в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств при головных болях, невралгиях, артритах и других заболеваниях. Бутадион назначают при острых формах ревматизма и полиартритов.

Необходимо отметить, что рассмотренные производные пиразола **не безвредны** для человеческого организма. Все они могут вызывать аллергические реакции, оказывают влияние на функцию кроветворения (особенно феназон). Кроме того, применение этих препаратов повышает риск возникновения злокачественных новообразований. Вот почему многие государства ввели значительные ограничения на применение этих препаратов или запретили использование их в медицинской практике.

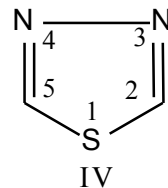
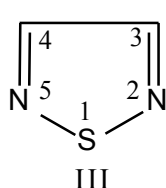
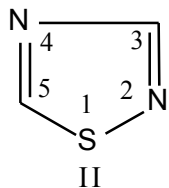
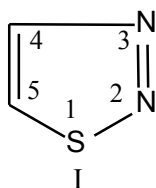
## 2.5. Производные триазола, тиазола и тиadiaзола

1. Тиазол – пятичленный цикл с двумя гетероатомами – серой и азотом, находящимися в β-положении друг к другу



Тиазол – слабое основание ( $pK_a$  2,53), но он способен образовывать с кислотами довольно устойчивые соли, имеет выраженные ароматические свойства. Хотя тиазол и является ароматическим соединением, но реакции электрофильного замещения (нитрование, сульфирование и галогенирование) протекают с большим трудом.

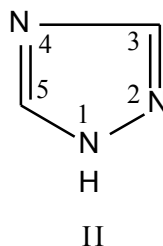
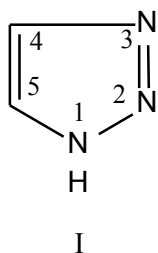
2. Тиadiaзол – пятичленный цикл, содержащий атом серы и два атома азота. В зависимости от расположения атомов азота и серы существуют следующие тиadiaзолы: 1,2,3-тиadiaзол (I), 1,2,4-тиadiaзол (II), 1,2,5-тиadiaзол (III) 1,3,4-тиadiaзол (IV).



1,2,5-Тиadiaзол – слабое основание, а его соли легко гидролизуются водой. Как ароматическое соединение 1,2,5-тиadiaзол устойчив к действию окислителей, но не вступает в реакции электрофильного замещения.

1,2,5-Тиadiaзол термостабилен (не разлагается при нагревании до  $360^\circ\text{C}$ ), устойчив к действию кислот, щелочей, окислителей, но разрушается под действием восстановителей.

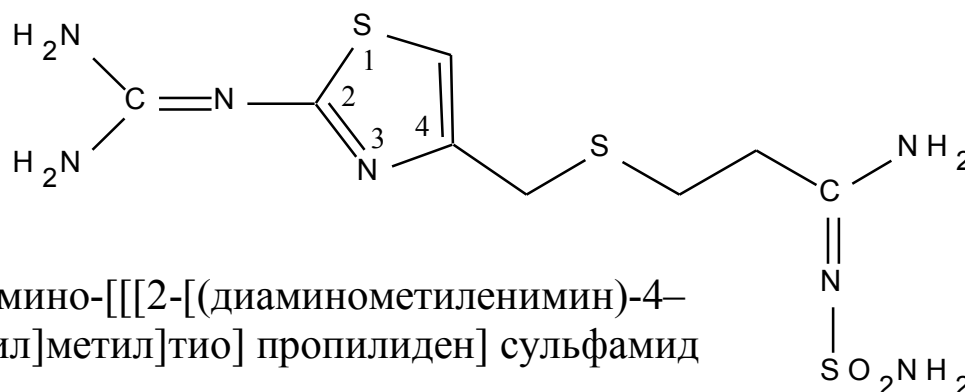
3. Триазол – пятичленный гетероцикл с тремя атомами азота. В зависимости от расположения атомов азота в цикле различают 1,2,3-триазол (I) и 1,2,4-триазол (II)



Триазолы имеют секстет (четыре  $\pi$ -электрона двойных связей и два неподеленных электрона атома азота в положении 1) электронов, образующих единое электронное облако, поэтому проявляют ароматические свойства. Несмотря на наличие трех атомов азота, триазолы обладают слабыми основными свойствами ( $pK_a$  1,17), не образуя устойчивых солей с хлороводородной и другими кислотами. В то же время они проявляют слабые кислотные свойства. 1,2,4-Триазол – соединение с сильными ароматическими свойствами. Взаимодействие сопряженной системы и отдельных атомов в этой молекуле выражено более сильно, чем в имидазоле, и этим объясняют пониженную основность 1,2,4-триазола. Реакции электрофильного замещения по атомам углерода 1,2,4-триазола протекают с большим трудом.

Из производных тиазола, тиадиазола и триазола в медицинской практике наиболее широко применяют фамотидин, тимолола малеат и рибавирин.

**Famotidine\*\*      Фамотидин**  
**Гастринин**



По структуре и действию сходен с ранитидином.

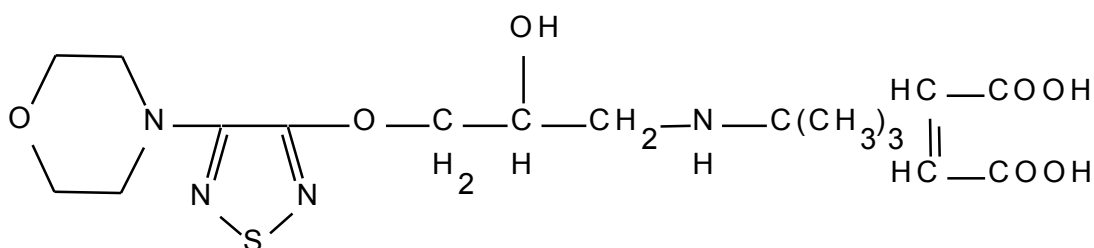
**Свойства.** Белый или желтовато-белый кристаллический порошок. Чувствителен к свету! Очень легко растворим в воде,



растворим в кислоте уксусной и ДМФА, практически не растворим в этаноле, хлороформе, эфире, ацетоне.

**Timolol Maleate\*\* Timololum**

Тимолол. Тимопстик.



(S)-1-[1,4-Диметилэтиламино]-3-[[4-(4-морфолинил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси]-2-пропанола малеат

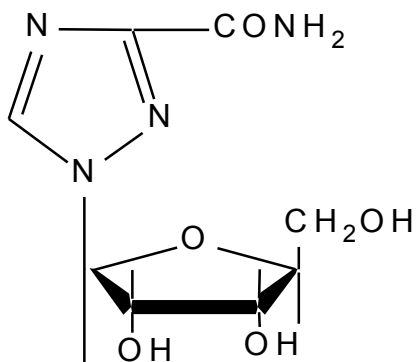
Выпускается в виде малеата. Имеет хиральный центр, поэтому оптически активен.

Морфолиновый цикл повышает растворимость препарата в воде и его активность.

**Свойства.** Белый кристаллический порошок, без запаха, растворим в воде, этаноле, не растворим в хлороформе, эфире.

**Ribavirin\*\* Рибавирин**

**Ribamidilum Рибамидил**



1-β-D-Рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Синтетический препарат (нуклеозид).

**Свойства.** Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Легко растворим в воде, мало – в этаноле, не растворим в эфире, хлороформе.

**Подлинность.** 1. Все лекарственные средства взаимодействуют с общими осадительными реактивами на алкалоиды (третичный атом азота).

2. При нагревании фамотидина и рибаверина с раствором NaOH выделяется аммиак, который определяют по запаху или по

посинению влажной красной лакмусовой бумаги; в случае фамотидина образуется натрия сульфид (сера в боковой цепи), который при подкислении выделяет сероводород.

3. Этанольный раствор тимолола при нагревании с растворами щелочей выделяет трет-бутиламин, который имеет запах селедочного рассола.

4. При нагревании фамотидина с разведенной кислотой азотной образуется сульфат ион, который при взаимодействии с раствором бария хлорида образует белый осадок бария сульфата (аминосальфонильная группа).

5. На серу гетероциклическую: препараты (фамотидин и тимолол) обрабатывают раствором NaOH в присутствии цинка металлического. Образуется натрия сульфид, который открывают реакцией с натрия нитропруссидом или при подкислении выделяется сероводород.

6. При нагревании рибавирина в кислой среде происходит расщепление гликозидной связи с образованием альдегидной группы в рибозе, которую открывают реакцией с реактивами Фелинга или Толленса.

7. На малеиновую кислоту в тимолола малеате (двойная связь) (см. эналаприла малеат).

8. Определяют температуру плавления рибавирина.

9. ИК-спектроскопия – по соответствию спектров испытуемого и стандартного образцов (Фармакопея США).

10. УФ-спектр раствора фамотидина в фосфатном буферном растворе имеет максимум поглощения при длине волны 265 нм и минимум - при 243 нм.

11. Методом ТСХ по значениям  $R_f$  испытуемого и стандартного растворов идентифицируют препараты.

**Количественное определение.** 1. ВЭЖХ.

2. Содержание фамотидина в таблетках определяют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 265 нм, используя в качестве растворителя и раствора сравнения фосфатный буфер (рН 4,5).

3. Тимолол и рибавирин определяют титрованием в неводной среде – ледяной уксусной кислоте – с индикатором кристаллическим фиолетовым, титрант – кислота хлорная.

**Форма выпуска.** Фамотидин: таблетки по 20 и 40 мг, ампулы по 20 мг препарата.

Тимолола малеат: 0,25% и 0,5% растворы в пластмассовых флаконах по 0,5 мл.

Рибавирин: таблетки по 0,2 г, капсулы по 0,2 г.

**Хранение.** Фамотидин, тимолола малеат и рибавирин по списку Б, в сухом, защищенном от света месте, при температуре 15-21°C.

**Применение.** Фамотидин – антагонист  $H_2$ -рецепторов гистамина. Применяют при остром течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Тимолола малеат относится к некардиоселективным  $\beta$ -адреноблокаторам, обладает гипотензивным, антиаритмическим, противоглаукомным и антиангинальным действиями. Используется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Для лечения глаукомы глазные капли (“Тимолол”, “Тимоптик”, “Оптимол”, “Глукомол”).

Рибавирин – противовирусное средство. Ингибирует синтез вирусной РНК и ДНК. Оказывает противовирусное действие при гриппе типа А и В, на вирус герпеса, а также при кори, ветряной оспе, при гепатите А и С, острой форме гепатита В.

## 2.6. Производные ряда пиридина

Из шестичленных ароматических гетероциклов наиболее распространенным является пиридин. По свойствам он также относится к числу ароматических соединений, так как не подвергается в обычных условиях реакциям присоединения, а вступает в реакции электрофильного замещения (он нитруется, сульфорируется, галогенируется, но медленнее, чем бензол). Электрофильное замещение в пиридине происходит прежде всего в положениях 3 и 5, труднее в положении 4, и затем в положении 2 и 6.

Пиридин и ряд его производных ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -пиколины, лутидины) содержатся в каменноугольной смоле, при фракционном разделении которой получают отдельные жидкие вещества; окисление их приводит к пиридинкарбоновым кислотам (никотиновой, изоникотиновой и др.).

### 2.6.1. Производные пиридинметанола

В медицинской практике широкое применение находят различные лекарственные средства, в основе структуры которых лежит пиридиновый цикл.

К ним относятся ряд БАВ, витаминов группы В<sub>6</sub>, их производное – пиридитол. К витаминам группы В<sub>6</sub> относятся три близкие друг к другу и взаимно превращающиеся в организме вещества: пиридоксамин, пиридоксин и пиридоксаль. Эти витамины различаются по функциональным группам в положении 4 пиридинового ядра (аминометильной, гидроксиметильной, альдегидной) и имеют следующее строение:

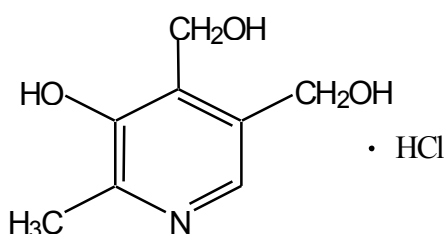


Пиридоксин следует рассматривать как провитамин, так как он проявляет свои витаминные свойства не непосредственно, а превращаясь в организме в пиридоксаль или пиридоксамин.

Недостаток витамина В<sub>6</sub> в человеческом организме приводит к развитию некоторых видов малокровия. В медицинской практике применяются пиридоксина гидрохлорид и пиридоксальфосфат.

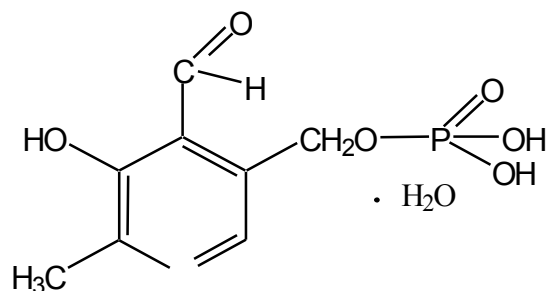
Природным источником витамина В<sub>6</sub> являются сухие дрожжи, печень, мясо, рыба, злаки, картофель, кукуруза.

#### Pyridoxine\*\* Pyridoxini hydrochloridum Пиридоксина гидрохлорид



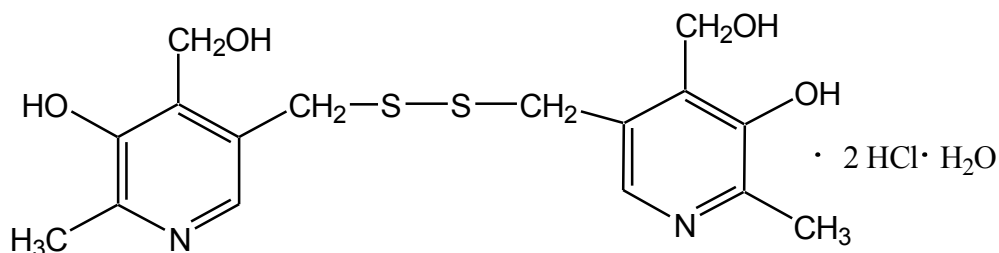
3-гидрокси-4,5-ди(гидроксиметил)-2-метилпиридина гидрохлорид

**Pyridoxalphosphatum    Пиридоксальфосфат**



5-Фосфорный эфир 2-метил-3-гидрокси-4-формил-5-оксиметилпиридина

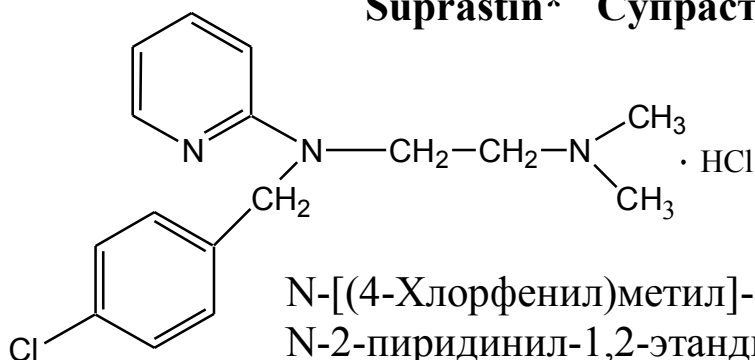
**Pyritinol\*\*    Pyriditolum.  
Пиридитол**



3,3-[Дитиобис(метилен)]бис[5-гидрокси-6-метил-4-пиридинметанола]дигидрохлорид гидрат

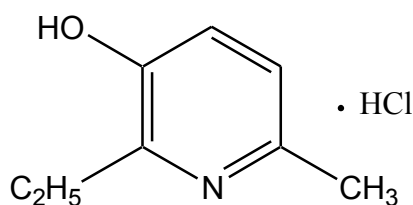
**2.6.2. Производные пиридина**

**Chloropyramine\*\*  
Suprastin\*    Супрастин**



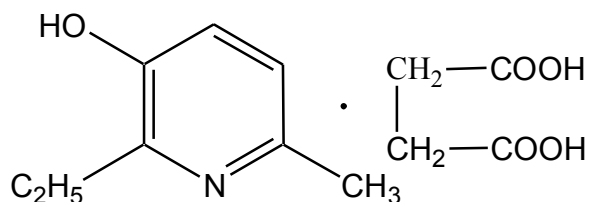
N-[(4-Хлорфенил)метил]-N,N-диметил-N-2-пиридирил-1,2-этандиамина гидрохлорид

**Емохурине\***  
**Емохуринум**



3-Гидрокси-6-метил-2-этил-  
пиридина гидрохлорид

**Mexidolum**  
**Мексидол**



3-Гидрокси-6-метил-2-  
этил- пиридина сукцинат

**2.6.3. Производные пиридин-3-карбоновой кислоты**

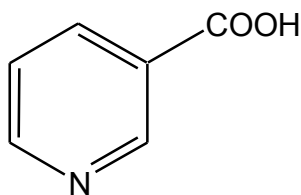
Представителями этой группы являются кислота никотиновая, ее амид и диэтиламид (никетамид), пикамилон.

Никотиновая кислота и никотинамид были известны еще в XIX веке, но к витаминам они были отнесены только в 1935 г., после того как было выяснено, что они предохраняют человека от пеллагры. Отсюда никотиновая кислота и никотинамид получили название витамина PP (предотвращающий пеллагру). Эта болезнь проявляется в шершавости кожи и изъязвлении языка.

Собственно противопеллагрическим витамином является никотинамид, входящий в виде простетической группы в ферментные системы; никотиновую же кислоту нужно рассматривать как провитамин никотинамида, ибо никотиновая кислота превращается в никотинамид в процессе обмена веществ в организме.

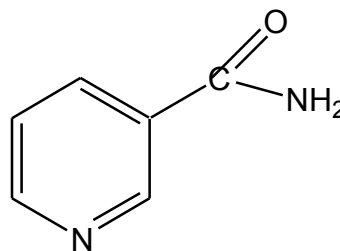
Наиболее богаты никотиновой кислотой дрожжи, пшеничные и рисовые отруби, грибы, печень. В настоящее время никотиновую кислоту и ее амид получают синтетически (окислением β-пиколина калия перманганатом или дихроматом или воздухом с катализатором V, при температуре 300-400°C и др.).

**Acidum nicotinicum**  
**Кислота никотиновая**



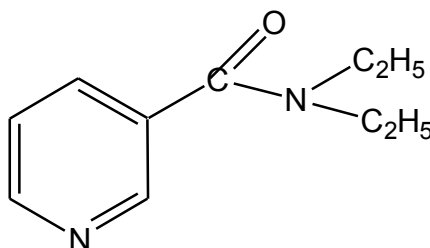
Пиридинкарбоновая –3-  
кислота (Вит. PP)

**Nicotinamid \*\* Nicotinamidum**  
**Никотинамид**



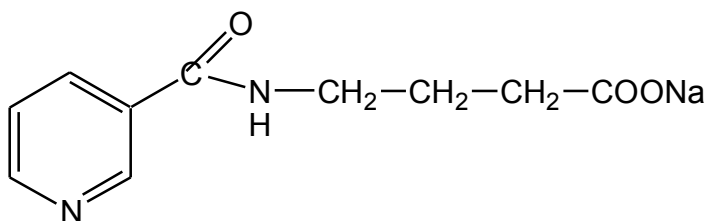
3-Пиридинкарбоксамид

**Nikethamide\*\* Никетамид**  
**Cordiaminum Кордиамин**



Диэтиламид никотиновой кислоты

**Picamilonum. Пикамилон**



N-Никотиноил-γ-аминомасляной кислоты натриевая соль

#### 2.6.4. Производные пиридин-4-карбоновой кислоты

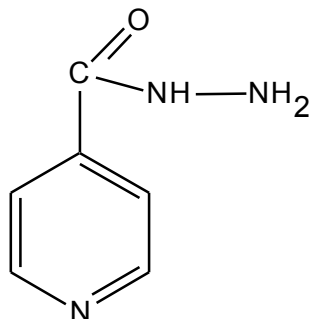
Представителями этой группы являются лекарственные средства изониазид, фтивазид и др., которые представляют собой гидразиды изоникотиновой кислоты и его производные – гидразоны, обладающие противотуберкулезным действием.

Синтез и исследования фармакологической активности гидразинов и гидразонов изоникотиновой кислоты были проведены в середине XX века во ВНИХФИ под руководством М.Н. Щукиной. Были синтезированы около 100 различных соединений, из которых

изониазид, фтивазид и метазид проявили наибольшую противотуберкулезную активность.

### Isoniazid\*

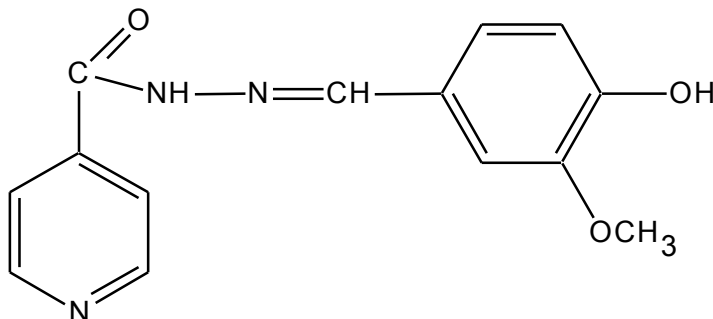
#### Изониазид



Гидразид  
изоникотиновой кислоты

### Ftivazide

#### Фтивазид



• H<sub>2</sub>O

3-Метокси-4-окси бензилиденгидразид  
изоникотиновой кислоты гидрат

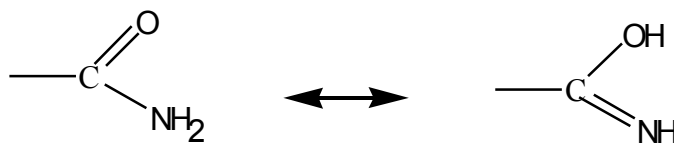
Описание, растворимость, хранение и применение препаратов, производных пиридина, приведены в таблицах 1 и 2.

### Общие свойства препаратов, производных пиридина

#### *Кисотно-основные свойства*

Все производные пиридина имеют третичный атом азота в пиридиновом кольце, который обуславливает их слабоосновные свойства.

Некоторые функциональные группы в препаратах ответственны за кислотные свойства препаратов: такие как карбоксильная группа, фенольный гидроксил и карбоксамидная группа.



#### *Окислительно-восстановительные свойства*

Связаны с наличием альдегидной группы в пиридоксальфосфате, гидразинового фрагмента в изониазиде и фтивазиде.



Свойства препаратов, производных пиридинметанола и пиридина

| Препарат   | Описание  | Растворимость   | Хранение  | Применение   |
|--|---|---|---|--|
| Pyridoxine**<br>Pyridoxini<br>hydrochloridum<br>Пиридоксина<br>гидрохлорид | Бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 203-206 <sup>0</sup> С (с разложением), без запаха, горьковато-кислого вкуса. Водные растворы имеют рН 2,5-3,2. Препарат легко сублимируется | Легко растворим в воде, умеренно – в этаноле, не растворим в эфире и хлороформе | В склянках оранжевого стекла в прохладном месте     | При кожных заболеваниях, возникающих на почве авитаминоза В <sub>6</sub> , псориазе и др. Для заживления ожогов кожи при радиоактивном поражении |
| Pyridoxalphosphatum<br>Пиридоксальфосфат                                   | Светло-желтый кристаллический порошок, без запаха, неустойчив на свету. Гигроскопичен   | Мало растворим в воде, практически не растворим в этаноле                       | В сухом, защищенном от света месте                  | Коферментная форма витамина В <sub>6</sub>   |
| Pyritinol**.Pyriditolum.<br>Пиридитол                                      | Белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, рН 5% водного раствора 2,3-2,8   | Легко растворим в воде, мало в этаноле  | В сухом, защищенном от света месте                  | Ноотропный препарат, антидепрессант с седативным действием. Активирует метаболические процессы в ЦНС   |
| Suprastin* Супрастин<br>Chloropyramine**                                   | Белый кристаллический порошок со слегка желтоватым оттенком   | Растворим в воде, спирте, не растворим в эфире, хлороформе                      | По списку Б, в сухом месте                          | При аллергических дерматозах, аллергическом рините, конъюнктивите, отеке Квинке, медикаментозных аллергиях                                       |
| Emoxipine**<br>Emoxipinum<br>Эмоксипин                                     | Белый или с кремоватым оттенком кристаллический порошок   | Легко растворим в воде, умеренно – в этаноле, не растворим в хлороформе         | По списку Б, в прохладном защищенном от света месте | Антиоксидант с антигипоксической, ангиопротекторной, анти-агрегационной активностью  |
| Mexidolum<br>Мексидол  | Белый или с кремоватым оттенком кристаллический порошок   | Легко растворим в воде, умеренно - в этаноле, не растворим в хлороформе         | По списку Б, в прохладном защищенном от света месте | При нарушениях мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга                                 |

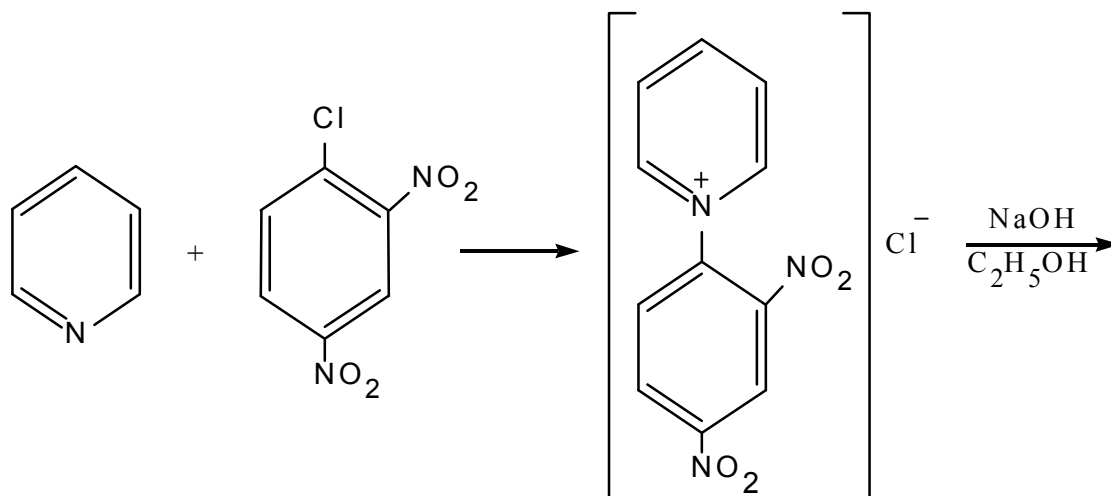
Свойства препаратов, производных никотиновой и изоникотиновой кислот

| Препарат   | Описание   | Растворимость   | Хранение  | Применение  |
|--|--|---|---|---|
| <b>Acidum nicotinicum</b><br>Кислота никотиновая                             | Белый кристаллический порошок, т.пл. 234-238 <sup>0</sup> С без запаха, слабо кислого вкуса  | Трудно растворим в воде, этаноле, растворим в горячей воде, очень мало - в эфире  | По списку Б, в сухом защищенном от света месте                    | Применяют при пеллагре, заболеваниях печени, длительно не заживающих ранах и язвах (РР, В <sub>5</sub> ).<br>Табл. 0,05 г, амп. по 1 мл 0,1%, д/и                       |
| <b>Nicotinamide **</b><br><b>Nicotinamidum</b><br>Никотинамид                | Бесцветный кристаллический порошок, с т. пл. 128-131 <sup>0</sup> С, Горьковатого вкуса, почти без запаха. Гигроскопичен                                     | Мало растворим в эфире, хлороформе, легко – растворим в воде, этаноле, глицерине  | По списку Б, в сухом защищенном от света месте.                   | Применяют при пеллагре, заболеваниях печени, длительно не заживающих ранах и язвах. (РР, В <sub>5</sub> ).<br>Порошок, амп. 1, 2 мл, 1; 2,5; 5%                         |
| <b>Nikethamide**</b><br><b>Cordiaminum</b><br>Диэтиламид никотиновой кислоты | Бесцветная или слабо-желтая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом. Т. застывания 20-25 <sup>0</sup> С. Плотность 1,058-1,066 г/см <sup>3</sup> | Смешивается во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформе            | По списку Б, в защищенном от света месте в таре оранжевого стекла | В виде 25% раствора под названием – кордиамин в качестве стимулятора ЦНС и аналептического средства.<br>25% р-р – Кордиамин   |
| <b>Picamilonum.</b><br>Пикамилон   | Белый гигроскопичный кристаллический порошок без запаха  | Легко растворим в воде, умеренно в этаноле, не растворим в эфире, хлороформе      | По списку Б в сухом защищенном от света месте                     | Как ноотропное и сосудистое средство при нарушении мозгового кровообращения легкой и средней степени тяжести, при вегетососудистой дистонии; в качестве транквилизатора |
| <b>Isoniazid*</b><br>Изониазид   | Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 170 – 174 <sup>0</sup> С  | Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле                              | По списку Б.  | Противотуберкулезное средство   |
| <b>Ftivazide**</b><br>Фтивазид   | Светло-желтый кристаллич. порошок со слабым запахом ванилина   | Практически не растворим в воде, очень мало в этаноле, легко в щелочах и кислотах | По списку Б, в защищенном от света месте                          | Противотуберкулезное средство   |

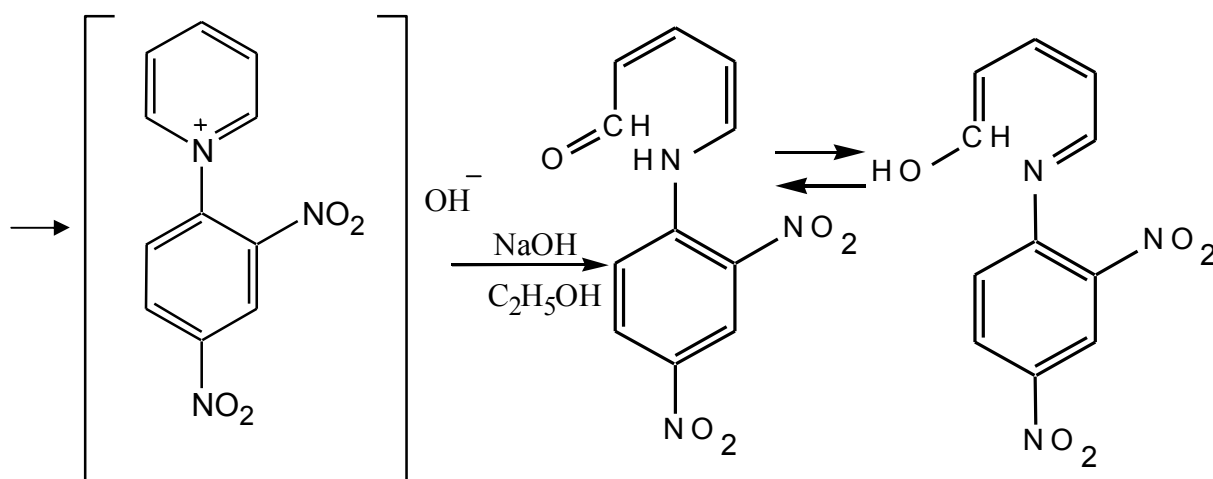
## Общие реакции на пиридиновый цикл

### 1. Образование глутаконового альдегида

В молекуле пиридина взаимодействие происходит по атому азота.

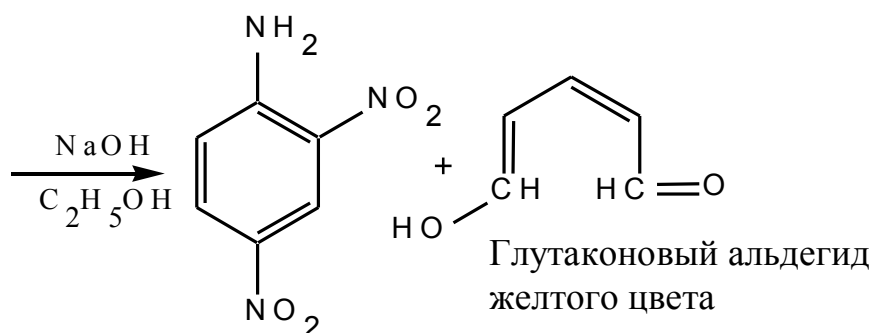


2,4-динитрофенилпиридиния хлорид (желтого цвета)



1-[2,4-динитрофенилпиридиния] гидроксид

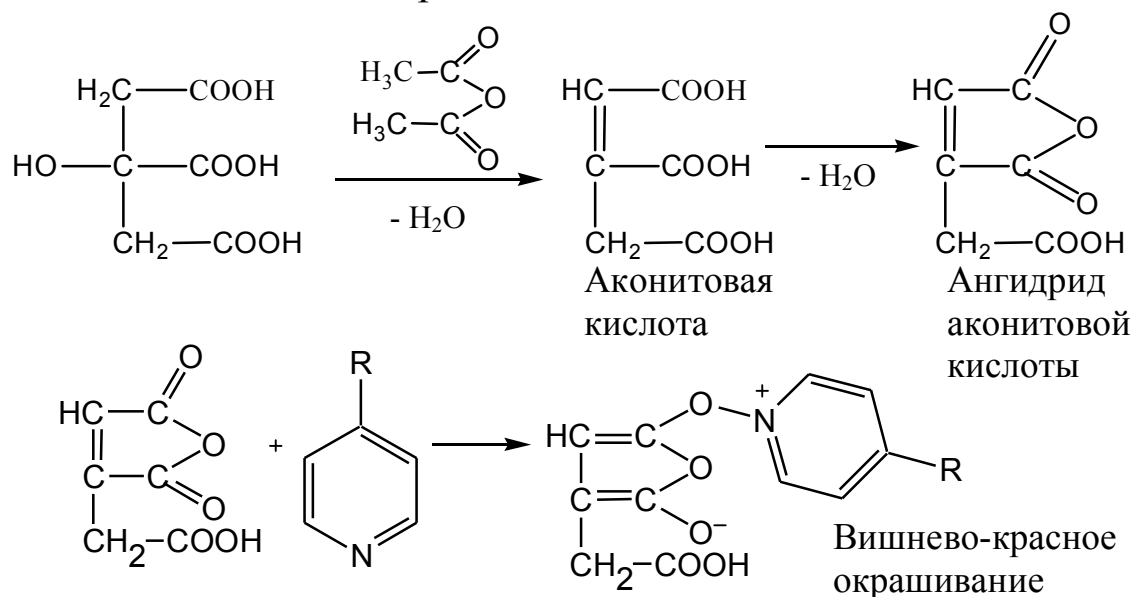
Производные глутаконового альдегида (фиолетового цвета)



Глутаконовый альдегид  
желтого цвета

2. Реакция с лимонной кислотой в присутствии уксусного ангидрида (образование биполярного иона).

При нагревании производных пиридина с лимонной кислотой и уксусным ангидридом появляется желтое окрашивание, постепенно переходящее в вишнево-красное.



3. На третичный атом азота – общие осадительные реактивы на алкалоиды: фосфорно-вольфрамовая кислота, кремневольфрамовая кислота, пикриновая кислота.

### Спектральные характеристики при определении подлинности

#### 1. Пиридоксина гидрохлорид

УФ-спектр зависит от величины рН раствора, что используют для характеристики вещества.  $\lambda_{\text{max}}$  в 0,1 М растворе NaOH – 244 и 309 нм; 0,1 М растворе HCl – 291 и 324 нм.

#### 2. Пиридоксальфосфат

УФ-спектр раствора препарата в присутствии фосфатного буфера (рН 7,0) имеет 2 максимума поглощения при 330 нм  $\pm$  2 нм и 388 нм  $\pm$  2 нм.

#### 3. Эмоксипин и мексидол

УФ-спектр водного раствора препарата имеет 2 максимума поглощения при 250 и 325 нм.

#### 4. Кислота никотиновая

В УФ- спектре 0,002% водного раствора

$$0,35 < \frac{D_{\lambda 237}}{D_{\lambda 262}} < 0,39$$

## 5. Никотинамид

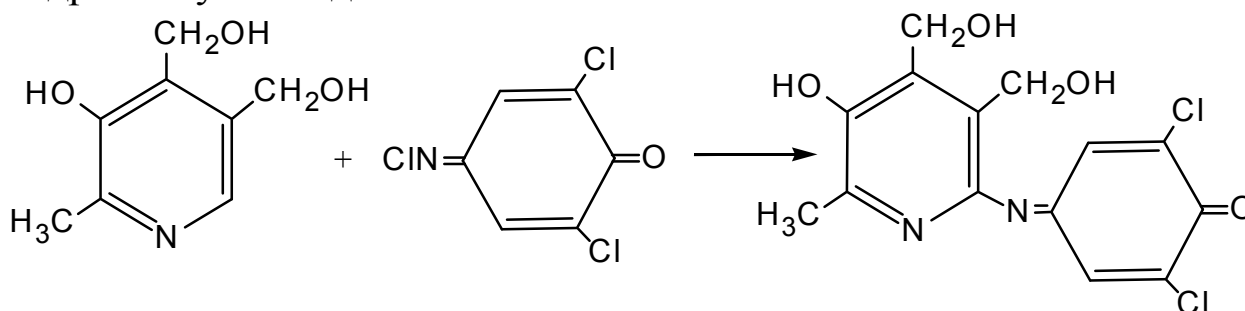
$$0,63 < \frac{D_{\lambda 245}}{D_{\lambda 362}} < 0,67$$

### Специфические реакции на препараты

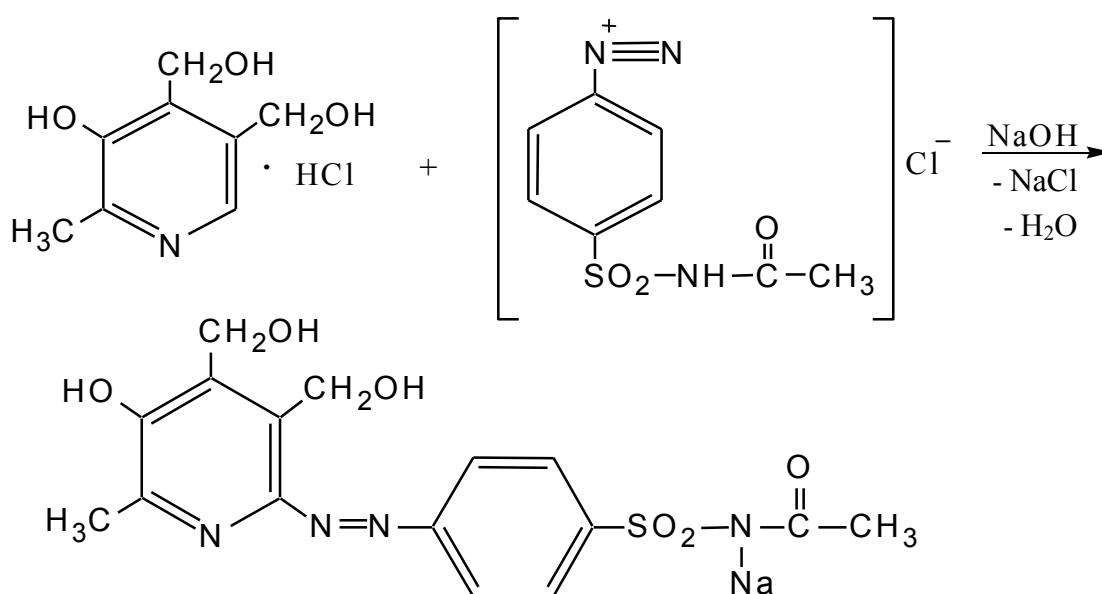
#### Пиридоксина гидрохлорид

1. Гидроксильная группа в положении 3 проявляет свойства фенольного гидроксила, поэтому вступает в реакцию с раствором 2,6-дихлорхинонхлоримина (реактив Гиббса) в абсолютном этаноле в присутствии аммиачного буферного раствора с образованием индофенола синего цвета, легко переходящего при встряхивании раствора с бутиловым спиртом в слой бутанола. Интенсивность окраски измеряют при 620 нм (количественное определение).

Эта реакция избирательна для фенольной группы пиридоксина и пиридоксаля, так как только те фенолы реагируют с 2,6-дихлорхинонхлориминном, у которых пара-положение к фенольному гидроксилу свободно.



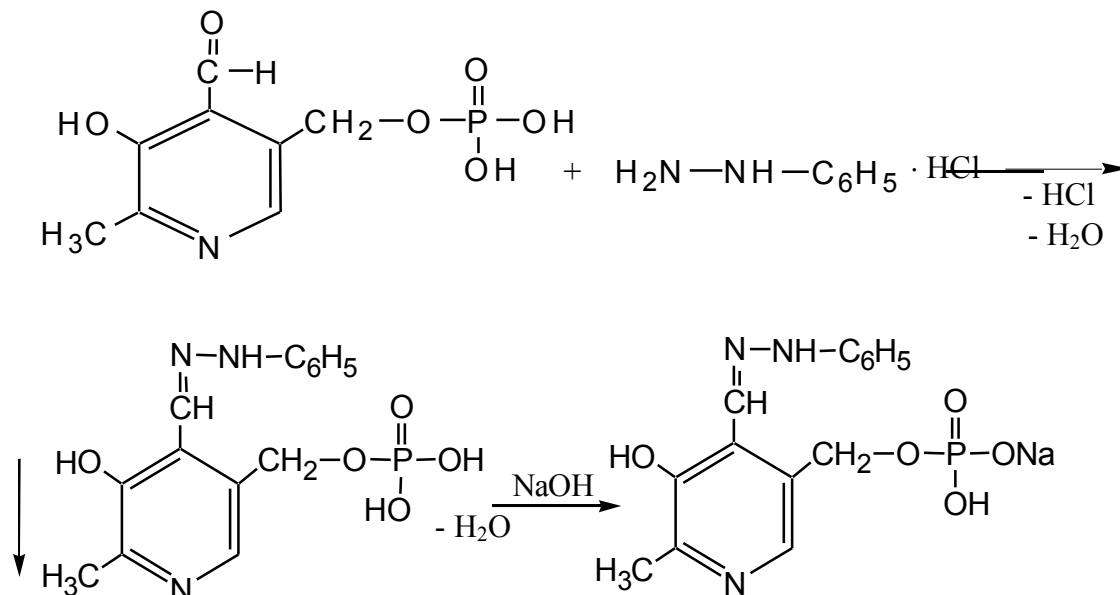
2. С диазотированной сульфаниловой кислотой и диазотированным сульфацилом образуются азокрасители.



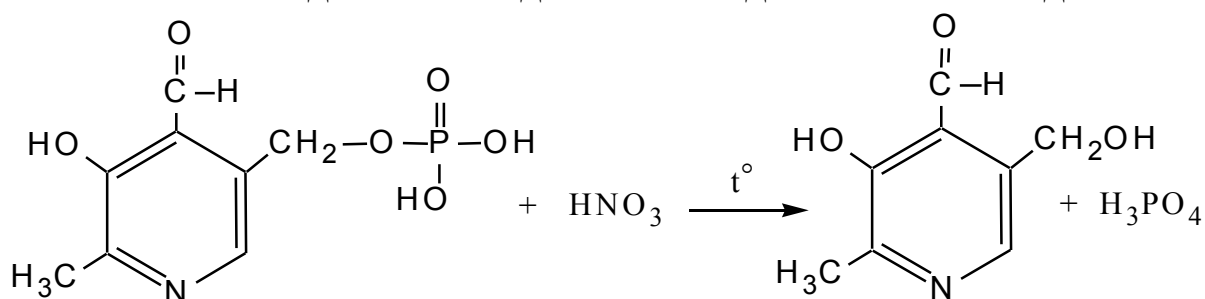
3. Ион хлора обнаруживают по реакции с серебра нитратом.

### Пиридоксальфосфат

1. На альдегидную группу. После прибавления к водному раствору препарата 2% раствора фенилгидразина гидрохлорида в 0,1 моль/л растворе HCl и встряхивания, через 30 с выпадает хлопьевидный осадок желтого цвета, растворимый в растворе NaOH.



2. На фосфаты. При кипячении раствора препарата с разведенной HNO<sub>3</sub> образуется фосфорная кислота, и после прибавления молибденовой жидкости выпадает желтый осадок.



$\text{PO}_4^{3-} + (\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3$  желтый осадок

3. Индофеноловый краситель с реактивом Гиббса (2,6-дихлорхинонхлоримин) – зеленое окрашивание, переходящее в коричневое.

### Пиритинол

1. При кипячении водного раствора препарата с раствором NaOH выделяется Na<sub>2</sub>S, обнаруживаемый реакцией с Pb(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, или после подкисления по запаху H<sub>2</sub>S.

2. Реакция с реактивом Гиббса.

3. Реакция на хлорид-ион с серебра нитратом в среде азотной кислоты.

#### Эмоксипин, мексидол

1. Реакции на гетероциклический азот с общими осадительными реактивами на алкалоиды (осадки с пикриновой, фосфорно-вольфрамовой и кремневольфрамовой кислотами).

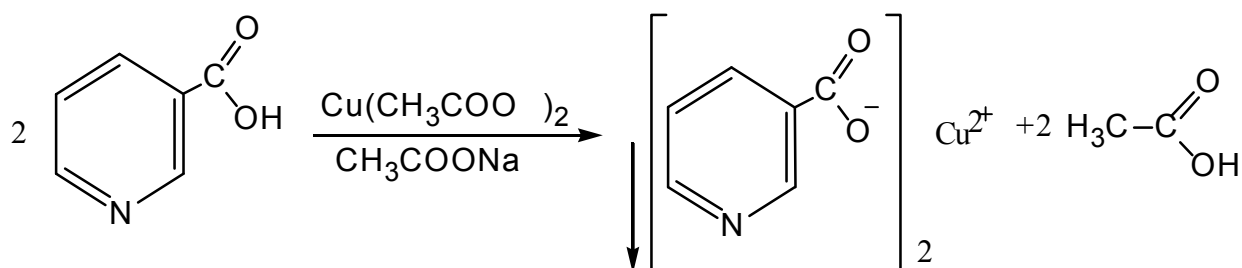
2. Реакция на фенольный гидроксил с раствором  $\text{FeCl}_3$  – красное окрашивание.

3. Реакция на хлорид ион.

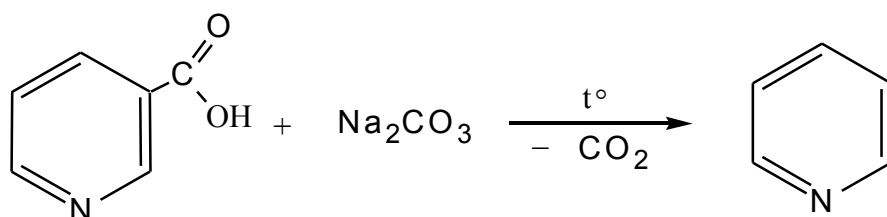
4. Реакция обнаружения янтарной кислоты в препарате мексидол. При сплавлении мексидола с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты и последующем подщелачивании сплава возникает желтое окрашивание с изумрудно-зеленой флуоресценцией раствора в УФ-свете.

#### Кислота никотиновая

1. При взаимодействии препарата с меди (II) ацетатом образуется нерастворимая в воде медная соль никотиновой кислоты синего цвета.



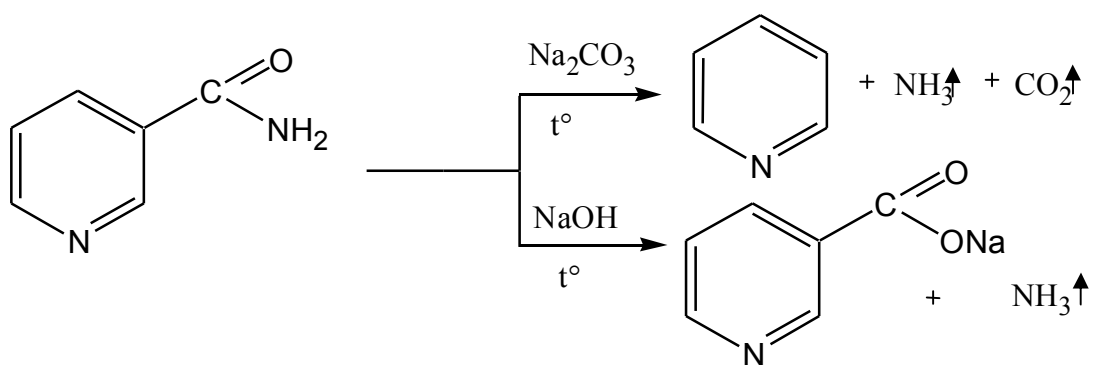
2. При нагревании препарата с безводным натрия карбонатом ощущается запах пиридина.



#### Никотинамид

1. При нагревании препарата с безводным натрия карбонатом возникает запах пиридина.

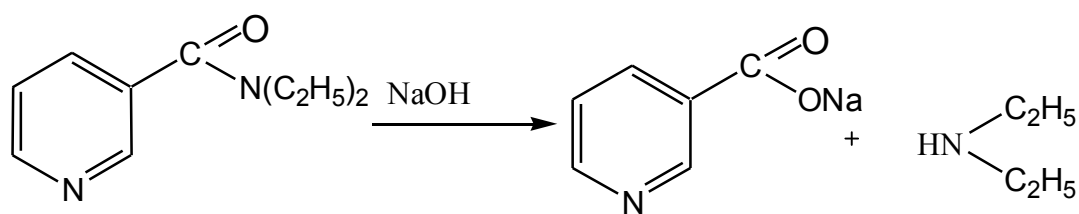
2. При нагревании с раствором натрия гидроксида выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумажки.



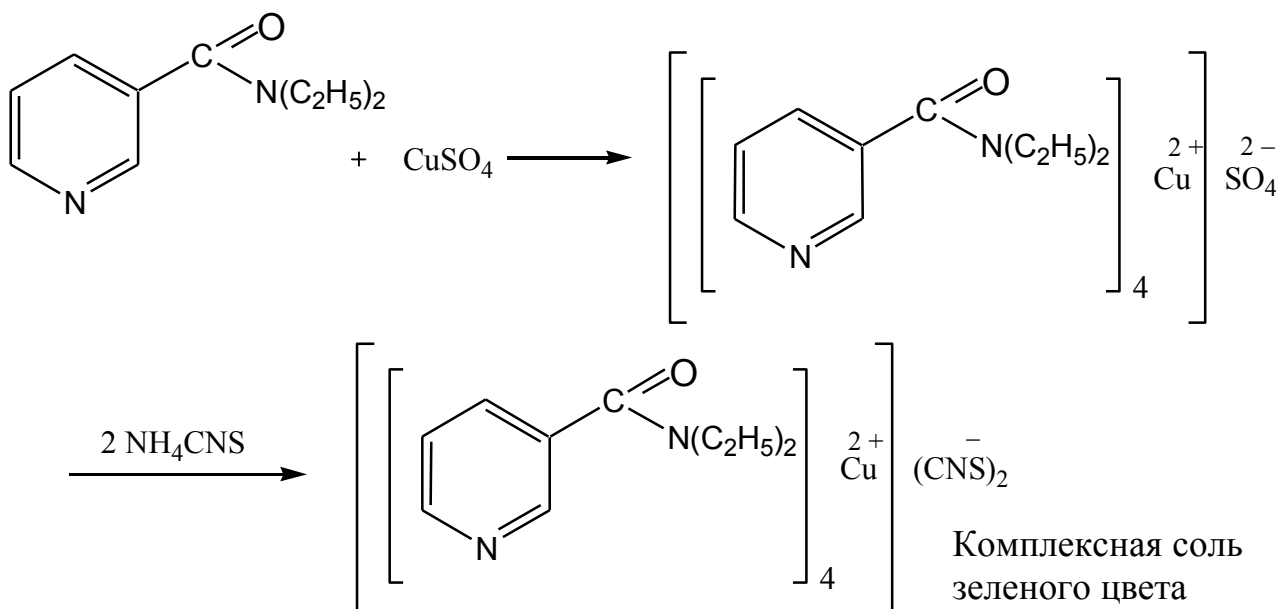
На реакции с натрия гидроксидом основано количественное определение никотинамида.

### Никетамид

1. Реакция разложения препарата при нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием диэтиламина, имеющего запах селедочного рассола.



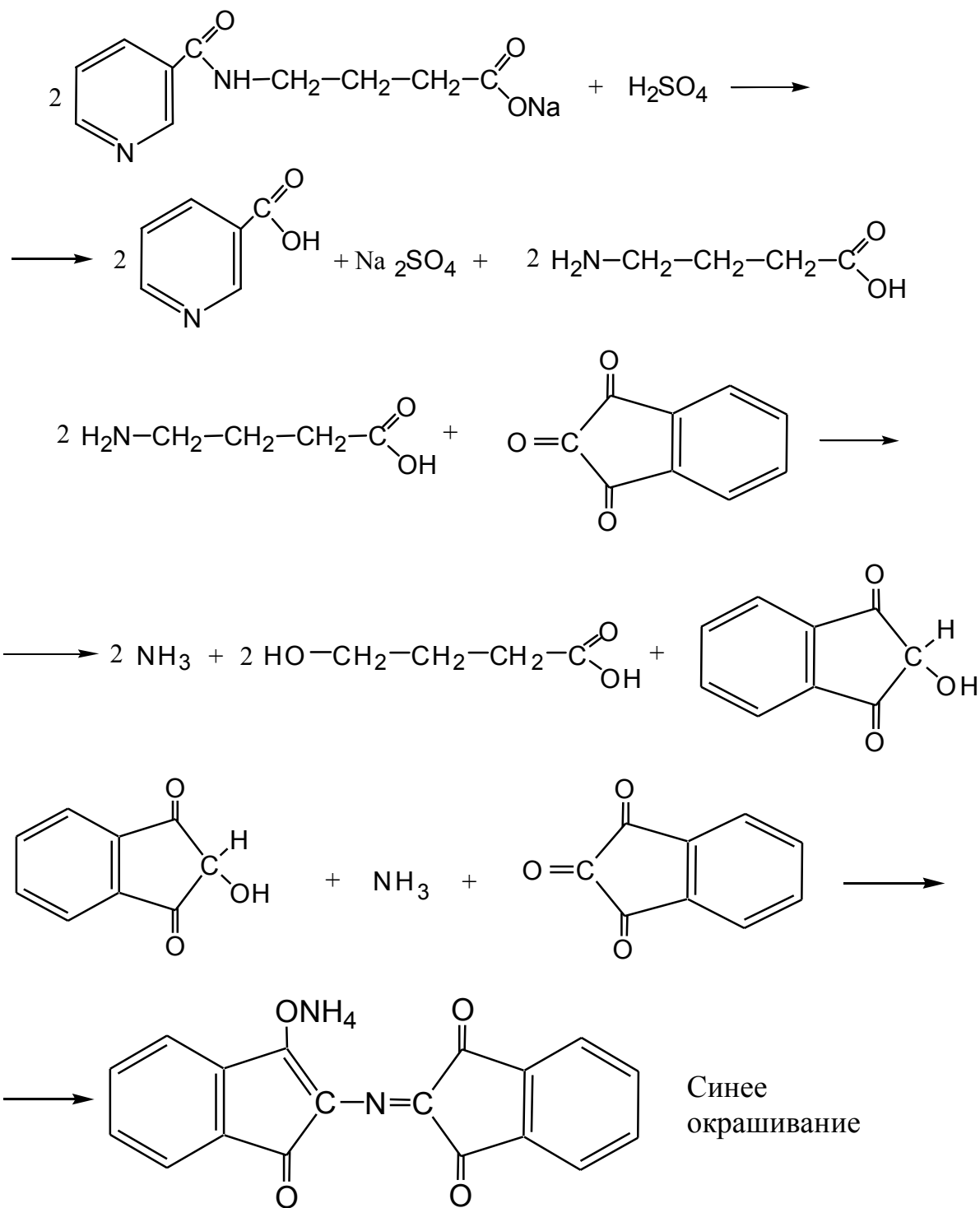
2. Реакция образования тройных комплексных солей с меди (II) сульфатом в присутствии тиоцианата аммония.





## Пикамилон

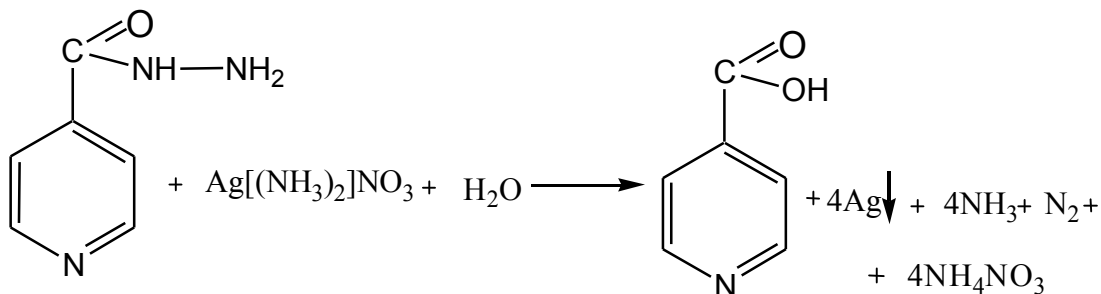
1. При кислотном гидролизе пикамилона выделяется никотиновая кислота, идентифицируемая реакцией с меди (II) ацетатом, и  $\gamma$ -аминомасляная кислота, обнаруживаемая нингидриновой пробой:



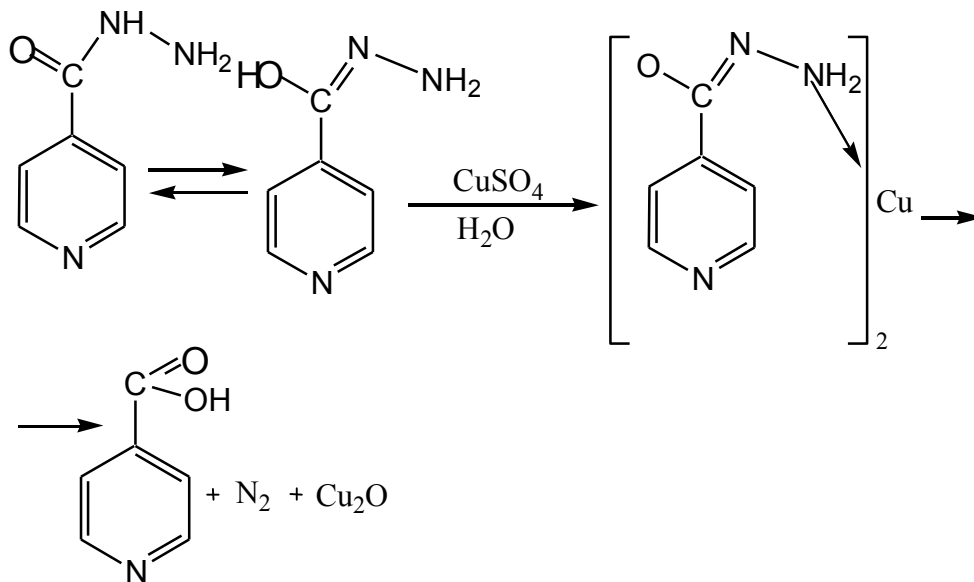
2. Реакция на ион натрия с пикриновой кислотой.

## Изониазид

1. При взаимодействии изониазид с аммиачным раствором серебра нитрата выделяется серого цвета осадок, а при нагревании на стенках сосуда осаждается серебро, (реакция «серебряного зеркала»).



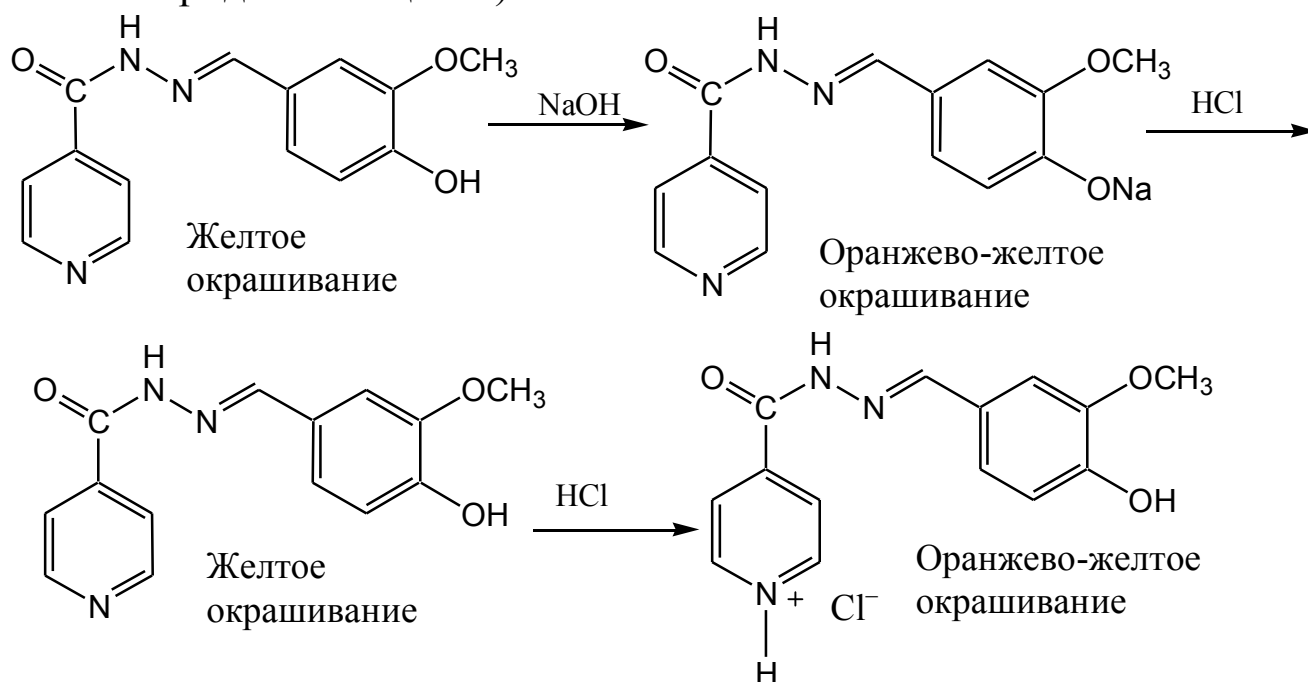
2. Идентифицировать изониазид можно по цветной реакции с раствором меди (II) сульфата. Образуется медная комплексная соль изониазид (голубого цвета), а после гидролиза и окисления гидразида солью меди (II) наблюдается изменение окраски раствора от голубой до изумрудно-зеленой и грязно-желтой. Наблюдается выделение пузырьков газа (азота), а ион меди (II) восстанавливается до меди (I) оксида.



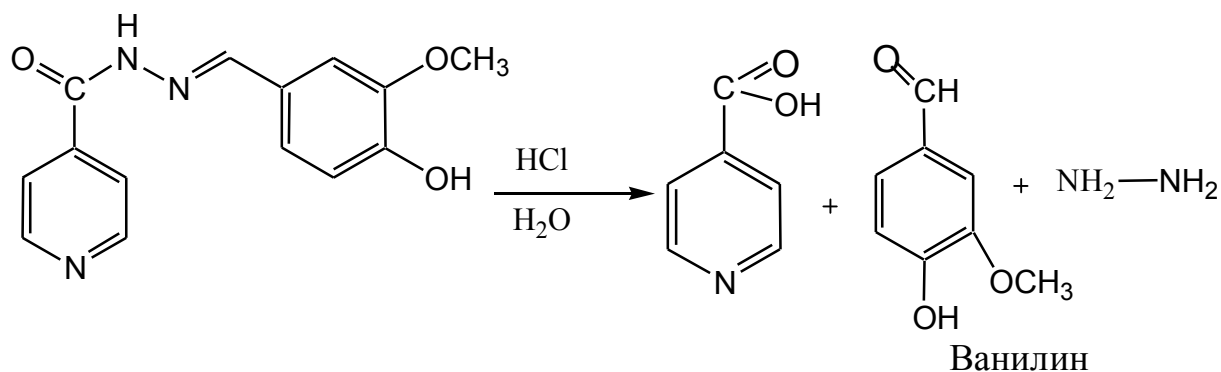
3. Гидразин, образующийся при щелочном гидролизе изониазид, обнаруживают цветной реакцией с *n*-диметиламинобензальдегидом (ДМАБА) в кислой среде, возникает желто-оранжевое окрашивание, обусловленное конденсацией альдегида и гидразина.

## Фтивазид

1. Фтивазид, обладая амфотерными свойствами, растворяется как в растворах щелочей (за счет наличия в молекуле фенольного гидроксила), так и в кислотах (за счет третичного азота). Так, спиртовой раствор фтивазида от добавления раствора щелочи приобретает оранжево-желтое окрашивание. Последующее постепенное прибавление раствора хлороводородной кислоты приводит вначале к ослаблению, а затем к усилению окраски до оранжево-желтой (за счет образования четвертичной соли с атомом азота в пиридиновом цикле):



2. При нагревании раствора фтивазида в разведенной хлороводородной кислоте происходит его гидролиз с образованием гидразина, изоникотиновой кислоты и ванилина. Последний легко обнаружить по характерному запаху, а также с помощью химических реакций на альдегиды с использованием в качестве реактивов первичных ароматических аминов (например, с 2,4-ДНФГ).

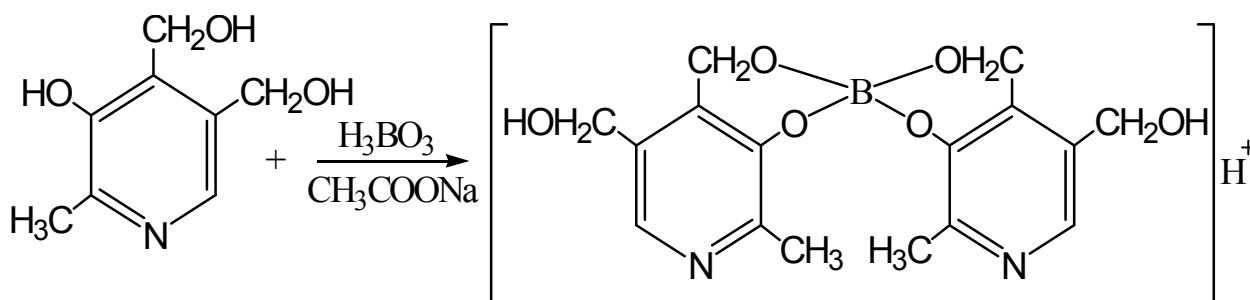


## Чистота

Чистоту *пиридоксина гидрохлорида* определяют:

1. По бесцветности и прозрачности его 10% водного раствора.
2. По отсутствию метилового эфира (не должно быть голубого окрашивания бутанольного слоя в присутствии борной кислоты при добавлении к препарату раствора 2,6-дихлорхинонхлоримина и аммиачного буфера);

В присутствии борной кислоты и ацетата натрия реакция пиридоксина с реактивом Гиббса не протекает вследствие образования боратного комплекса с замещением фенольного гидроксила и  $\text{CH}_2\text{OH}$ -группы пиридоксина. В присутствии метилового эфира борная кислота не способна образовывать комплексное соединение, фенольный гидроксил находится в свободном состоянии, поэтому с реактивом Гиббса образуется окрашенный индофенол, растворимый в бутаноле.



3. Регламентируется количество тяжелых металлов, сульфатной золы и влаги в пределах норм ФС.
4. Содержание *пиридоксаля* в пиридоксальфосфате, определенное методом ТСХ, не должно быть более 1,0%, а фосфорной кислоты, определенное по реакции с молибдатом аммония СФ при  $\lambda$  740 нм – не более 0,5%.
5. В *пиритиноле* регламентируют отсутствие меркаптопримесей, пиридоксина, воды не более 5%.
6. Чистоту кислоты никотиновой определяют по бесцветности и прозрачности водного раствора, отсутствию нитратов (раствор дифениламина не должен окрашиваться в голубой цвет). Примеси хлоридов, сульфатов и тяжелых металлов должны быть в пределах нормы.

Нормируется содержание **2,6-пиридиндикарбоновой кислоты** путем сравнения с эталонным раствором.

7. Чистоту *никотинамида* определяют по бесцветности и прозрачности водного раствора, нейтральной реакции. Нормируется содержание влаги, тяжелых металлов, сульфатной золы.

8. Чистота *никетамида*. Плотность =1,058-1,066 г/см<sup>3</sup>. Не должно быть восстанавливающих веществ, органических примесей, сульфатная зола не более 0,1%.

### **Количественное определение**

1. Метод неводного титрования в безводной уксусной кислоте, титрант – 0,1 моль/л  $\text{HClO}_4$ , в присутствии  $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  с индикатором кристаллический фиолетовый до появления изумрудно-зеленого окрашивания. (пиридоксина гидрохлорид, пиридитол, никотинамид).

#### 2. Спектрофотометрия

##### *Пиридоксальфосфат*

Измеряют оптическую плотность (D) растворов при  $\lambda$  388 нм. Параллельно измеряют D раствора рабочего стандартного образца, используя в качестве раствора сравнения фосфатный буферный раствор.

Содержание пиридоксальфосфата в г (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot y \cdot a}{D_2 \cdot 500}, \text{ где}$$

$D_1$  и  $D_2$  – оптические плотности испытуемого и стандартного растворов,

a – навеска стандартного образца, г.

##### *Эмокситин, мексидол*

УФ-спектрофотометрия при 250 нм.

3. Метод Кьельдаля (модифицированный) для препаратов – никотинамид, никетамид.

Метод основан на взаимодействии препарата с натрия гидроксидом при нагревании. Образующийся аммиак или диэтиламин поглощают 0,1 моль/л раствором кислоты борной, а возникающие мета- и тетрабораты аммония оттитровывают 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной по индикатору: смесь метилового оранжевого и метиленового синего.

## Другие методы количественного определения

### Пикамилон

1. Метод нейтрализации с потенциометрическим определением конца титрования (алкалиметрический).

### Пиридоксина гидрохлорид

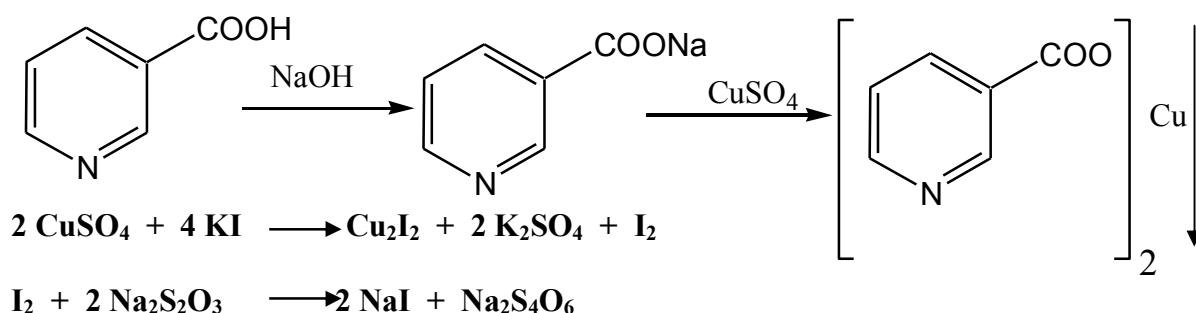
1. Алкалиметрический метод с индикатором бромтимоловый синий до наступления голубого окрашивания.

2. Фотоэлектроколориметрия на основе реакции с  $\text{FeCl}_3$  (красное окрашивание).

### Кислота никотиновая.

1. Алкалиметрический метод с индикатором фенолфталеином.

2. Куприметрически по меди никотинату. Метод основан на том, что к водному раствору препарата, нейтрализованному по фенолфталеину 0,1 моль/л раствором  $\text{NaOH}$ , прибавляют 5% раствор  $\text{CuSO}_4$  и затем после добавления к фильтрату кислоты хлороводородной и калия йодида, выделившийся йод оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт.



Применение лекарственных средств, производных пиридина, приведено в таблицах 1 и 2

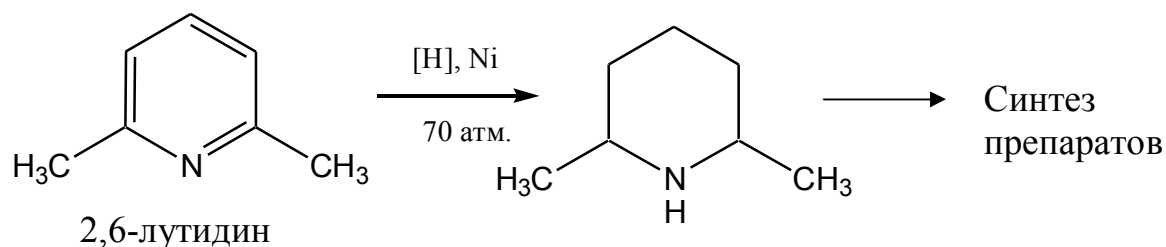
## 2.7. Лекарственные средства, производные пиперидина

Наибольшее значение в медицине из восстановленных производных пиридина имеют продукты присоединения шести атомов водорода, или пиперидиновые основания, простейшим представителем которых является пиперидин.

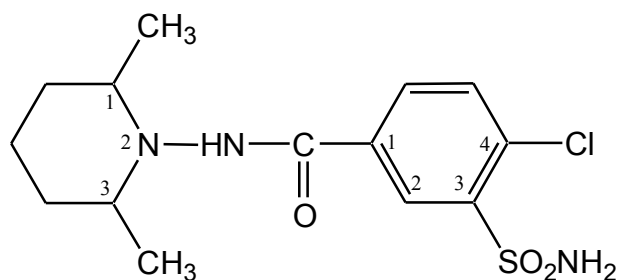
Отсутствие двойных связей в молекуле пиперидина значительно повышает его основные свойства, поэтому он образует с кислотами прочные соли.

Многие физиологически активные соединения, как природные, так и синтетические, являются производными пиперидина, например алкалоиды: лобелин, атропин, кокаин и синтетические препараты: клопамид, кетотифен, промедол и др.

Пиперидин и его гомологи получают восстановлением, например:



**Clopamide\*\***                      Клопамид  
Бринальдикс



3-(Аминосульфонил)-4-хлор-N-(2,6-диметил-  
1-пиперидинил)бензамид

**Описание.** Белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, не растворим в эфире и хлороформе, растворим в этаноле и в растворах едких щелочей.

**Подлинность.** 1. Реакции на сульфамидную группу

а) при нагревании клопамида с раствором натрия гидроксида выделяется аммиак, определяемый по запаху и посинению красной лакмусовой бумажки;

б) при кипячении клопамида с азотной кислотой образуется кислота серная, открываемая ионом бария;

в) при кипячении клопамида с цинком в щелочной среде выделяется хлорид-ион, открываемый раствором серебра нитрата в азотнокислой среде.

2. Гидроксамовая проба на карбамидную группу.

К препарату, растворенному в растворе натрия гидроксида, прибавляют раствор гидроксиламина гидрохлорида и меди сульфата и нагревают, появляется зеленое окрашивание.

3. Реакции на гетероциклический азот.

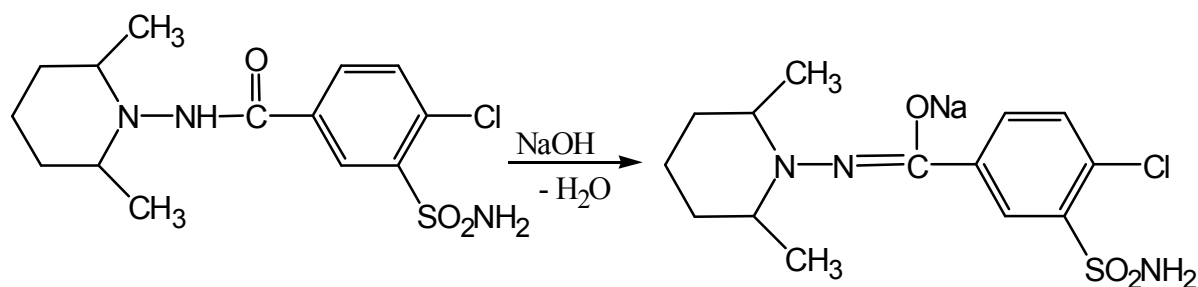
С общими осадительными реактивами на алкалоиды:

с лимонной кислотой и уксусным ангидридом, с 2,4-динитрохлорбензолом в щелочной среде.

4. На ковалентно-связанный хлор: нагревание с разведенной  $\text{HNO}_3$  и реакция с  $\text{AgNO}_3$ .

**Количественное определение.** Карбамидная группа клопамида может быть в карбонильной и енольной формах, обуславливающей кислотный характер соединения.

Метод нейтрализации по кислому атому водорода в карбамидной группе: добавляют избыток 0,1 моль/л раствора  $\text{NaOH}$ , а затем избыточное количество  $\text{NaOH}$  оттитровывают 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной с индикатором метиловым оранжевым.



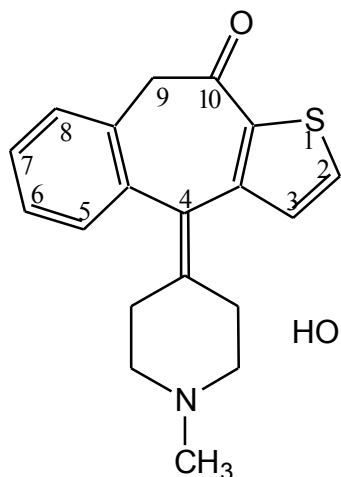
**Хранение.** По списку Б, в сухом защищенном от света месте.

**Форма выпуска.** Таблетки по 0,02 г. Бриналидикс входит в состав таблеток «Бринердин», «Кристепин» (с резерпином).

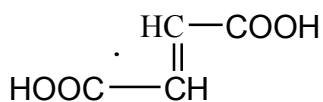
**Применение.** По строению и действию препарат близок к фуросемиду, оказывает диуретическое и антигипертензивное действия. Применяют при гипертонической болезни.



## Ketotifen\*\* Кетотифен



4,9- Дигидро-4-(1-метил-4-пиперидинилиден -10Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]-тиофен-10-он фумарат



Фумаровая кислота (транс-этилендикарбоновая кислота)

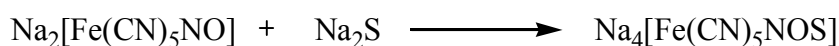
**Свойства.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле, хлороформе.

**Подлинность.** 1. ИК-спектр кетотифена должен иметь полное совпадение полос поглощения с ИК-спектром СО кетотифена.

2. Реакции с общими осадительными реактивами на алкалоиды (на гетероциклический азот).

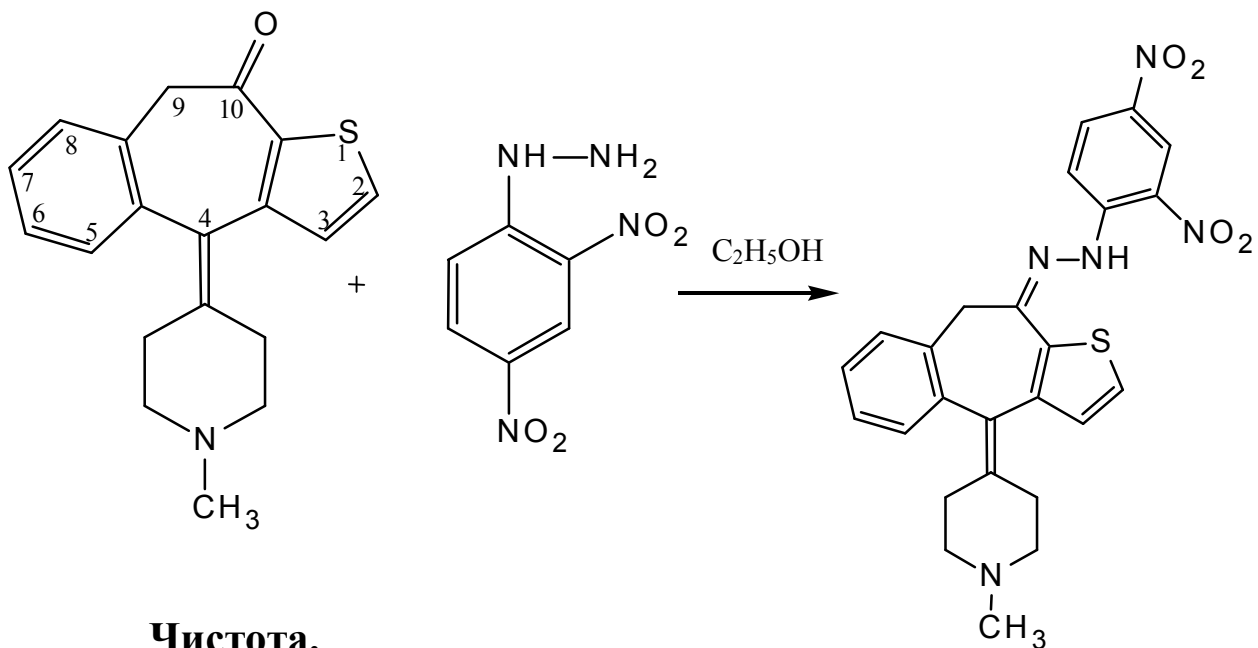
3. Реакция с уксусным ангидридом и лимонной кислотой (на пиперидиновый цикл).

4. При кипячении кетотифена с раствором щелочи образуется  $\text{Na}_2\text{S}$  и при последующем прибавлении раствора натрия нитропрусида наблюдается красно-фиолетовое окрашивание (сера).



5. На двойную связь в фумаровой кислоте: а) с бромной водой и б) калия перманганатом в кислой среде.

6. При взаимодействии спиртового раствора кетотифена с раствором 2,4-динитрофенилгидразина в присутствии серной кислоты выпадает оранжево-красный осадок соответствующего гидразона (кетогруппа).



**Чистота.**

Посторонние примеси определяют методом ТСХ на силикагеле, допускается не более 2 пятен посторонних веществ.

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 2,0%.

**Количественное определение.** Методом ацидиметрии в среде: ледяной уксусной кислоты, титрант – хлорная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый.

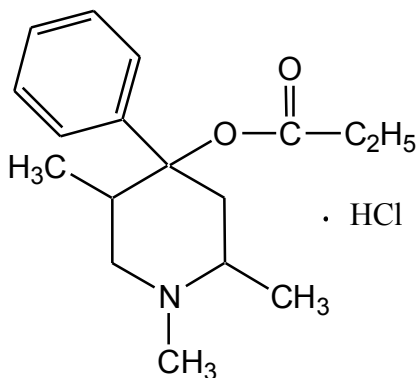
**Форма выпуска.** Капсулы, таблетки по 1 мг, сироп (в 1 мл 0,2 мг препарата).

**Хранение.** Список Б.

**Применение.** Кетотифен обладают антигистаминной и противоаллергической активностью и применяется для лечения бронхиальной астмы, аллергических бронхитов, ринитов.

**Trimeperidine Hydrochloride\*\***

**Promedolum** Промедол



1,2,5-Триметил-4-фенил  
пиперидинолпропаноата  
гидрохлорид

**Свойства.** Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, хлороформе, растворим в этаноле.

**Подлинность.** 1. ИК-спектры промедола и стандартного образца промедола, приготовленные в одинаковых условиях, должны совпадать

2. УФ-спектр водного раствора промедола имеет один максимум поглощения при 255 нм.

3. На третичный атом азота – с общими осадительными реактивами на алкалоиды, с пикриновой кислотой выпадает желтый осадок.

4. С реактивом Марки. При прибавлении реактива к хлороформному раствору препарата на границе раздела появляется кольцо красного цвета.

5. На хлорид ион реакция с серебра нитратом в среде азотной кислоты.

**Чистота.** Посторонние примеси определяют методом ТСХ.

**Количественное определение.** 1. УФ-спектрофотометрия.

2. Метод титрования в неводной среде: ледяная уксусная кислота, хлорная кислота, в присутствии ртути (II) ацетата.

**Форма выпуска.** Таблетки по 0,025 г, 1% и 2% растворы в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл.

**Хранение.** Список А, в хорошо укупorenной таре.

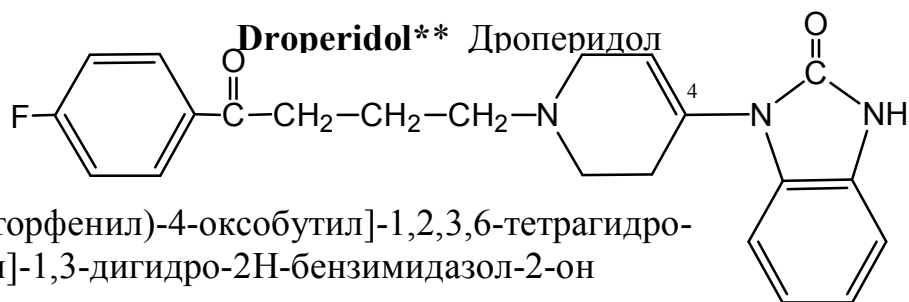
**Применение.** Наркотический анальгетик. Применяют как болеутоляющее средство при травмах и заболеваниях, сопровождающихся болевыми ощущениями, эффективен при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, стенокардии, инфаркте миокарда и др.

## 2.8. Производные бутирофенона

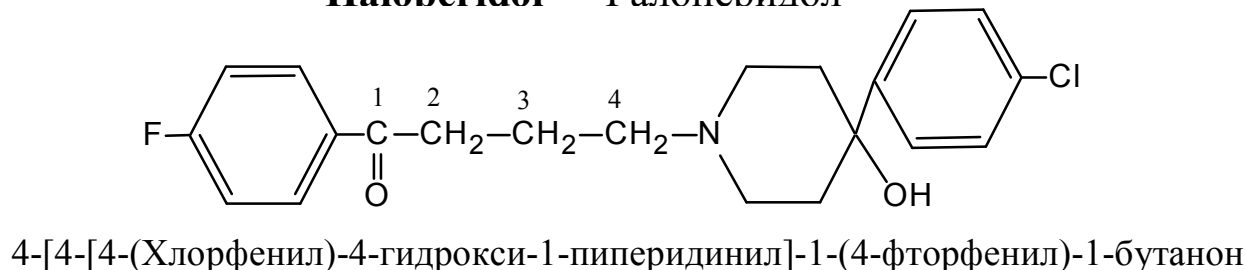
Бутирофенон – жирно-ароматический кетон с алифатической цепью, содержащей четыре атома углерода.

Введение в пара-положение фенильного ядра бутирофенона атома фтора и замещение одного из атомов водорода метильной группы гетероциклическими заместителями с пиперидиновым или тетрагидропиперидиновым кольцом привели к получению ряда высокоактивных нейрoлeптических средств, получивших групповое название «бутирофеноны» (дроперидол, галоперидол, трифлуперидол).

Препараты этой группы являются сильными антипсихотическими средствами, обладающими преимущественно стимулирующим действием.

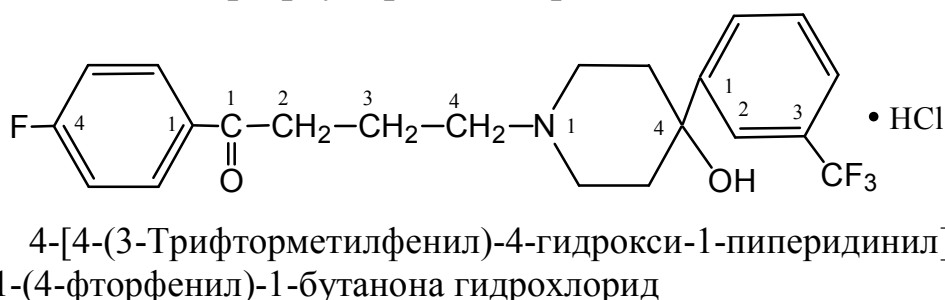


**Haloperidol\*\*** Галоперидол



**Trifluoperidol\*\***

Трифлуперидол Триседил

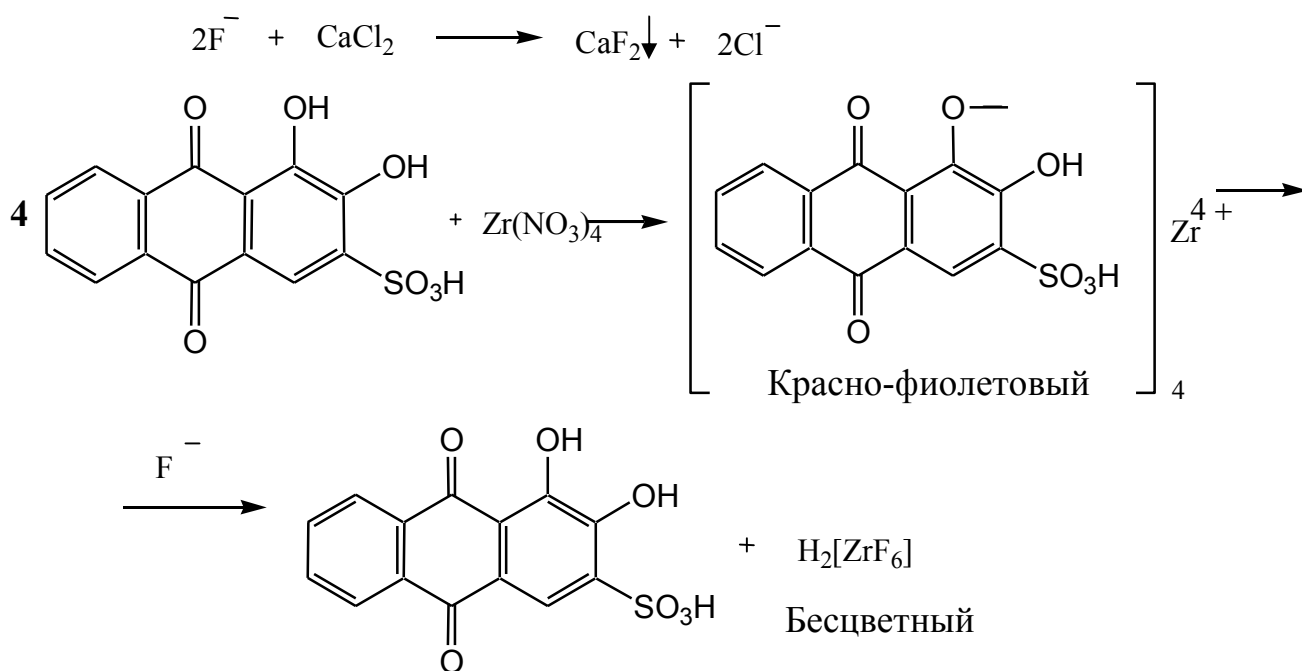


**Свойства.** Галоперидол – белый с зеленоватым оттенком, а дроперидол и трифлуперидол – желтовато-кремовые порошки.

Галоперидол и дроперидол практически не растворимы в воде, а трифлуперидол, являясь солью хлороводородной кислоты, умеренно растворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе.

**Подлинность.** 1. Реакции на гетероциклический азот – с общими осадительными реактивами на алкалоиды (Вагнера, Драгендорфа).

2. Обнаружение ковалентно-связанного фтора. Препарат сжигают в токе кислорода в щелочной среде в присутствии пероксида водорода. Образующийся фторид-ион обнаруживают реакцией осаждения с раствором кальция хлорида или по обесцвечиванию циркония ализарината:



3. УФ-спектроскопия. Растворы препаратов в серной кислоте в УФ-области имеют 2 максимума поглощения при следующих длинах волн: дроперидол – 246 нм и 277 нм, галоперидол – 247 нм и 297 нм, триседил – 247 нм и 249 нм.

4. Кетогруппу обнаруживают реакцией с 2,4-динитрофенилгидразином.

5. Хлорид-ион обнаруживают раствором серебра нитрата в среде азотной кислоты (трифлуперидол).

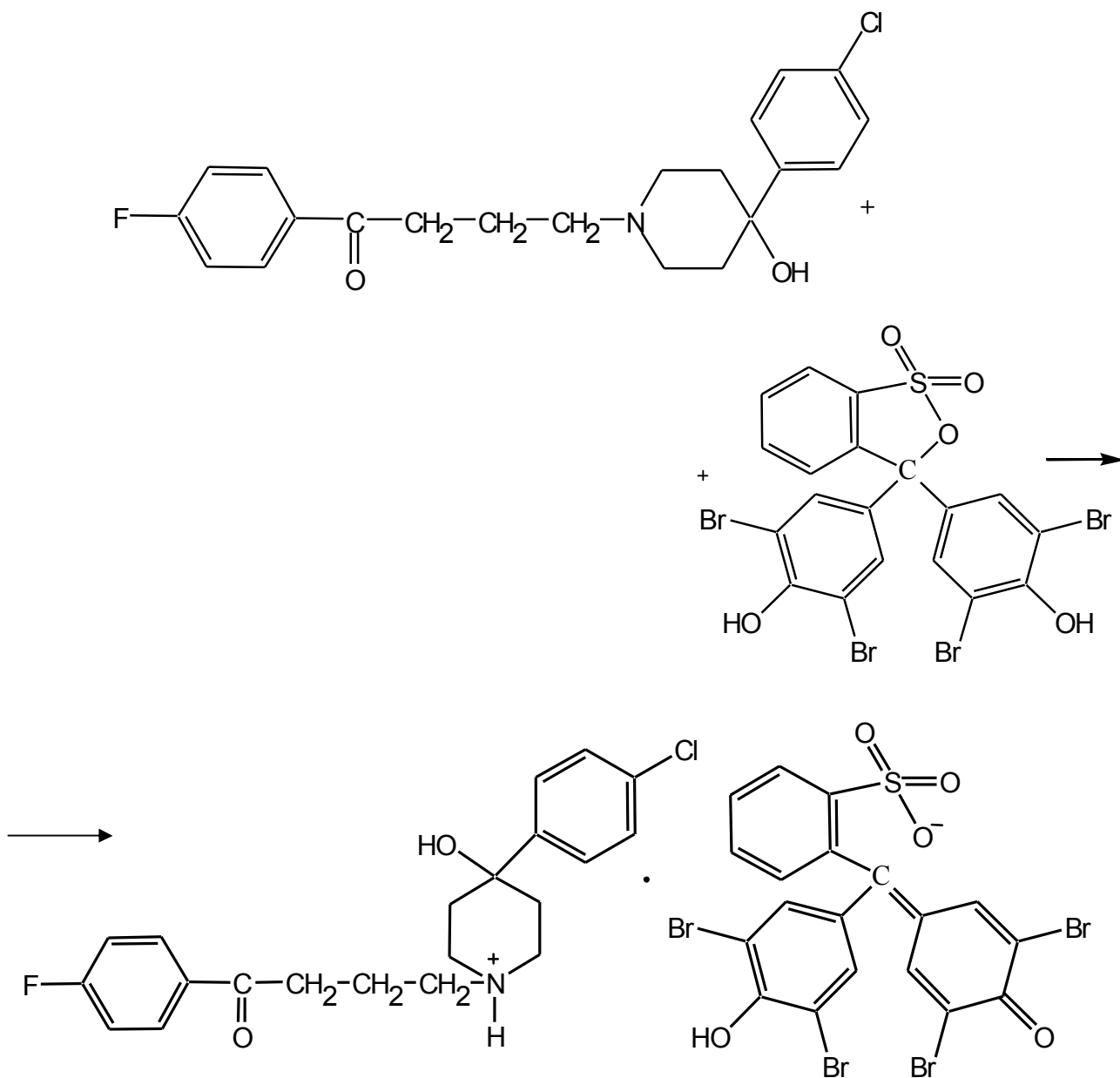
6. Ковалентно-связанный хлор – пробой Бейльштейна или с раствором серебра нитрата в среде азотной кислоты после перевода в хлорид-ион нагреванием галоперидола с цинком в щелочной среде.

### Количественное определение.

1. Кислотно-основное титрование в среде ледяной уксусной кислоты: титрант 0,01 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – генцианвиолет.

2. УФ-спектрофотометрия.

3. Экстракционная фотоэлектроколориметрия. Метод основан на реакции препаратов с бромфеноловым синим, после экстракции образовавшихся продуктов дихлорэтаном из растворов их фотометрируют.



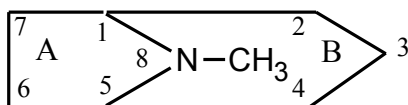
**Форма выпуска.** 0,25% и 0,5% растворы в ампулах, а триседил и галоперидол также в таблетках по 0,5 мг и 1,5 мг соответственно.

**Хранение.** Галоперидол и триседил – по списку Б, при комнатной температуре, а дроперидол – в сухом защищенном от света месте, при температуре от 0 до + 5°C.

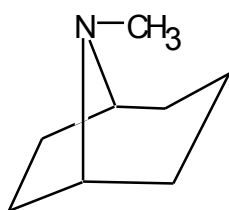
**Применение.** Эффективные антипсихотические средства. Применяют для купирования маниакального возбуждения при затяжных приступах периодической шизофрении, при состояниях, сопровождающихся тяжелой депрессией и бредом. Оказывают сильное противорвотное действие.

## 2.9. Производные тропана

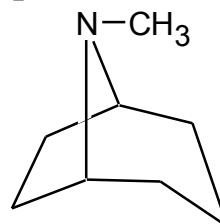
Тропан – циклическая конденсированная система, состоящая из ядер пирролидина (А) и пиперидина (В) с общим атомом азота, содержащим метильную группу.



Тропановый цикл может существовать в двух конформациях: в одной из них пиперидиновый цикл имеет форму кресла, в другой – форму ванны (седла). В зависимости от природы заместителей более выгодной может быть то одна, то другая конформация.

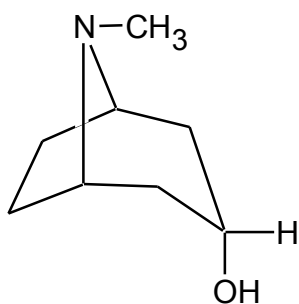


конформация ванны

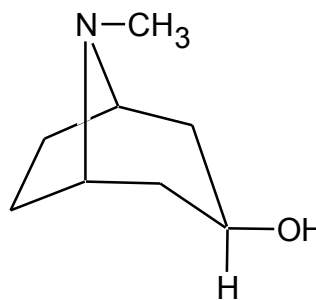


конформация кресла

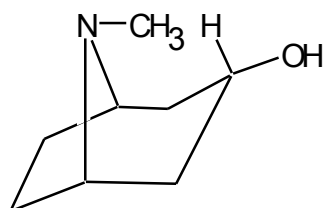
Тропин имеет гидроксильную группу в положении 3 и может существовать в виде четырех изомеров: два – в форме кресла и два – в форме ванны, при этом предпочтительнее является форма кресла; их можно рассматривать как цис-транс- изомеры по отношению к пиперидиновому ядру.



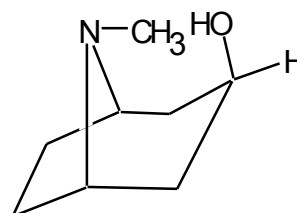
аксиальный (или анти-положение) тропин



экваториальный (или син-положение) псевдотропин



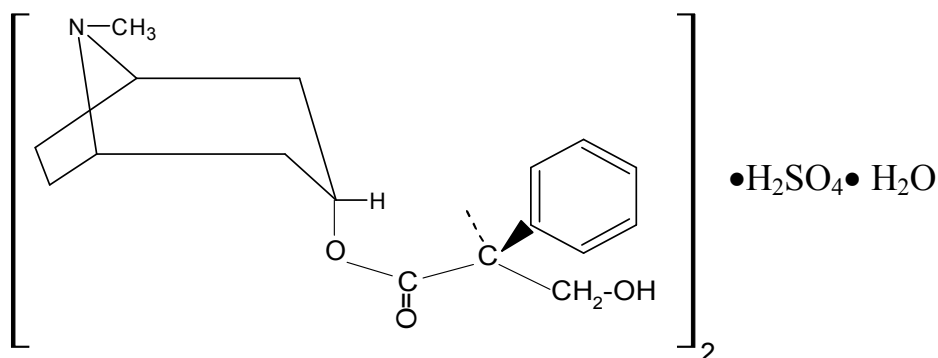
экваториальный тропин



аксиальный псевдотропин

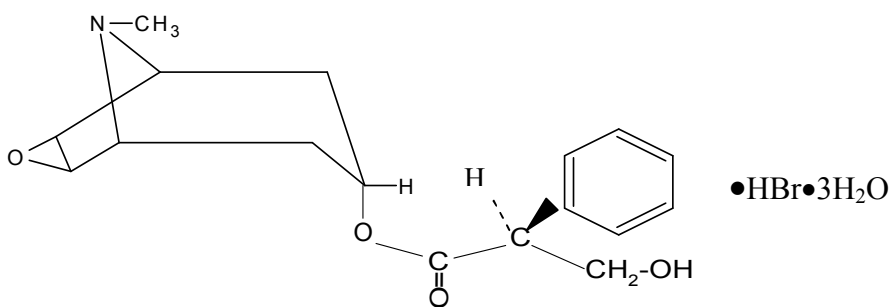
Алкалоиды атропин, гиосциамин и скополамин в небольших количествах содержатся в корнях скополии (*Scopolia carniolica*). Для медицинских целей атропин получают синтетически. Атропин – рацемат, являющийся смесью сложных эфиров спирта тропина и d,l-троповой кислоты, а скополамин – производное l-троповой кислоты и спирта скопина.

**Atropine Sulfate\*\* Atropini sulfas** Атропина сульфат



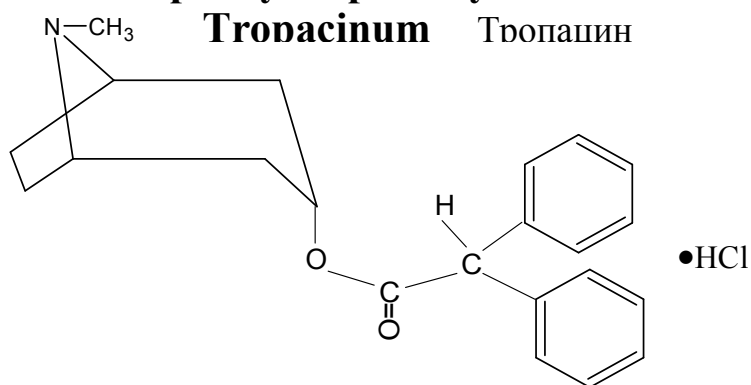
(1R,3R,5S)-Тропан-3-ил (±)троповой кислоты или α-Гидроксиметил (бензол-уксусной кислоты)тропан-3-ил сульфат моногидрат

**Hyoscine Hydrobromide\*\* Hyoscini hydrobromidum**  
**Scopolamini hydrobromidum** Скополамина гидробромид



Скопиновый эфир l-троповой кислоты гидробромид тригидрат

**Diphenyltropine Hydrochloride\*\***



Тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид

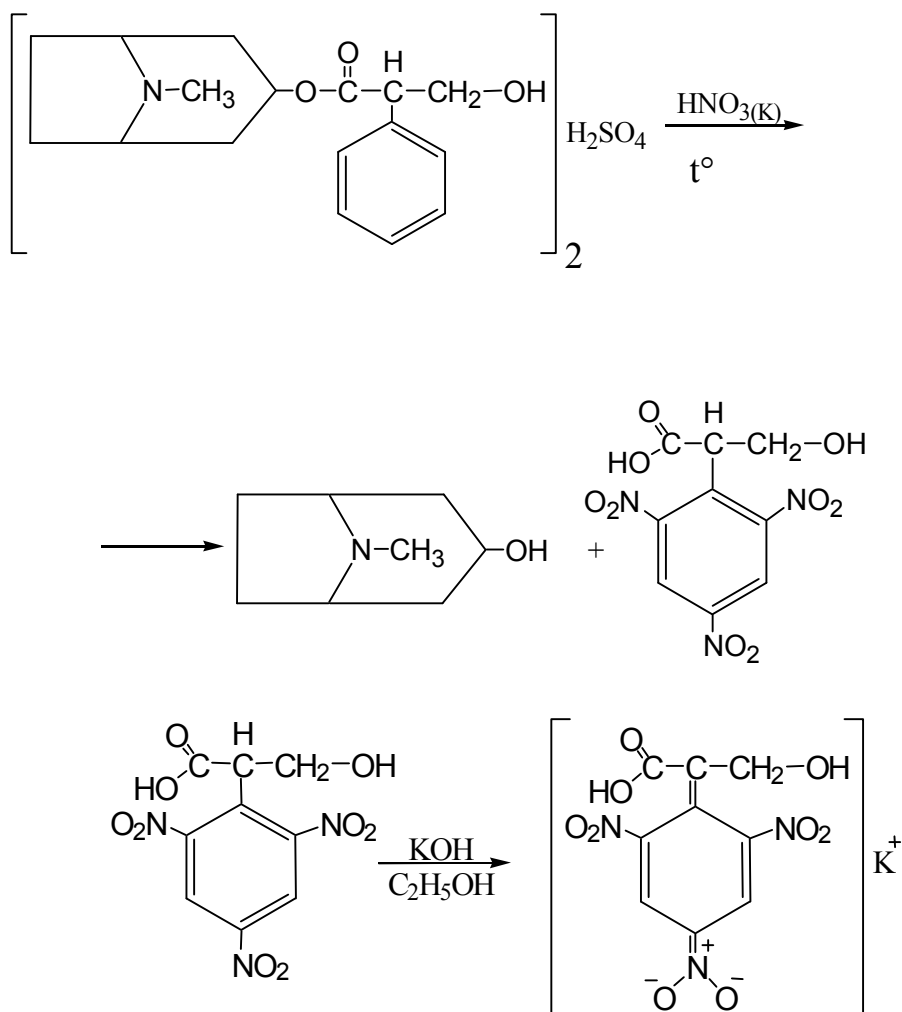


**Свойства.** Все перечисленные лекарственные вещества – белые кристаллические порошки, они растворимы в воде, этаноле и не растворимы в эфире. В хлороформе легко растворимы тропацин и тропafen, умеренно растворим скополамина гидробромид

**Подлинность.** 1. Удельное вращение скополамина гидробромида от  $-22$  до  $-26^\circ$  (5% водный раствор), а для атропина сульфата – не более  $0,6^\circ$  (5% водный раствор).

2. С общими осадительными реактивами на вещества основного характера: Бушарда (Вагнера или Люголя), Драгендорфа, Майера, Годфруа и Зонненшейна.

3. Реакция Витали-Морена. При выпаривании препарата с концентрированной азотной кислотой происходят гидролиз и нитрование выделившихся кислот. Полученный остаток желтого цвета при добавлении этанольного раствора калия гидроксида и ацетона образует окрашенное в красно-фиолетовый цвет соединение хиноидной структуры.



4. Скополамина гидробромид с молибдатом аммония в присутствии хлороводородной кислоты приобретает слабую серовато-желтую окраску, переходящую при нагревании в темно-синюю. При замене хлороводородной кислоты на серную синяя окраска появляется без нагревания.

5. Атропина сульфат отличают от других производных реакцией на сульфат-ион. Тропацин – реакцией на хлорид-ион.

У гидробромида скополамина бромид-ион обнаруживают реакциями: с раствором серебра нитрата в среде азотной кислоты; с раствором калия перманганата в среде серной кислоты в присутствии хлороформа или меди сульфата в концентрированной серной кислоте; в последнем случае образуется черный осадок и фиолетовое окрашивание жидкости.

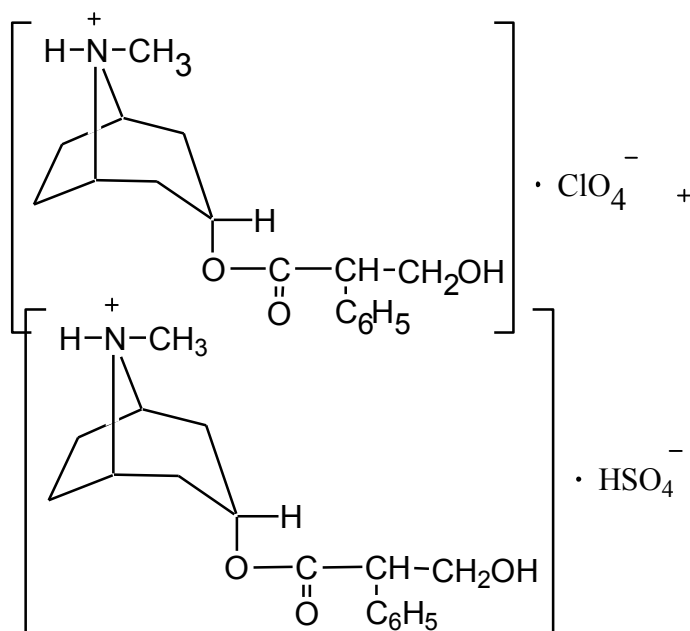
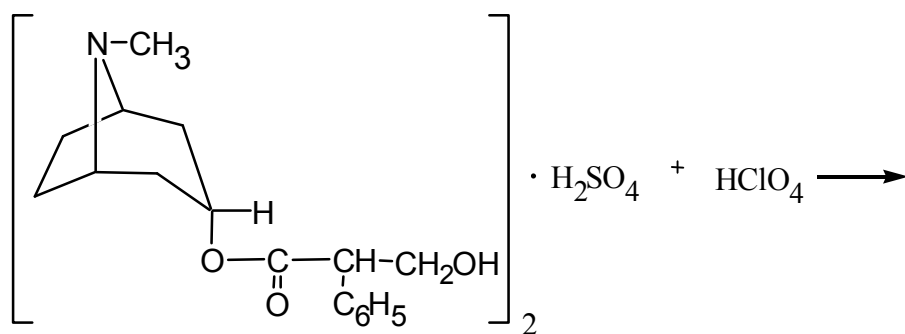
6. Отличить препараты, производные тропина и скопина, можно по ИК- спектрам, снятым в таблетках КВг, или вазелиновом масле. Они должны соответствовать спектрам стандартных образцов или прилагаемым спектрам.

7. Лекарственные средства можно идентифицировать по абсолютным и относительным параметрам удерживания методами ГЖХ и ВЭЖХ.

**Чистота.** Атропина сульфат не должен содержать апоатропина, а скополамина гидробромид – апоатропина и апоскополамина, обладающих восстановительными свойствами за счет наличия двойной связи в молекуле (раствор калия перманганата не должен обесцвечиваться).

#### **Количественное определение.**

1. Кислотно-основное титрование в среде безводной уксусной кислоты в присутствии ртути (II) ацетата (кроме атропина сульфата, так как серная кислота ведет себя как одноосновная кислота). Титрант – 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый.



2. Алкалиметрически в водно-этанольной среде в присутствии хлороформа.

3. Аргентометрическим методом в среде уксусной кислоты, индикатор – бромфеноловый синий.

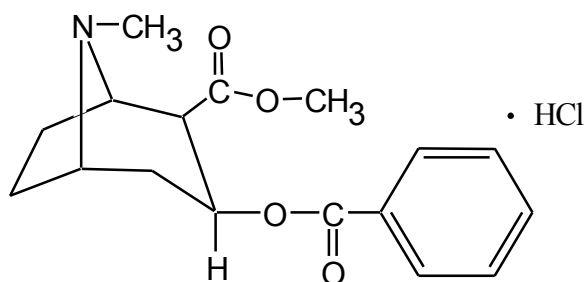
**Хранение.** Все препараты, производные тропина и скопина, за исключением тропафена, хранят по списку А (тропафен по списку Б), в хорошо закупоренной таре темного стекла, в сухом, защищенном от света и влаги месте.

**Применение.** ЛС относятся к м-холинорецепторам, обладающим холинолитическим и мидриатическим действиями (расширение зрачка), применяют при спазмах гладкой мускулатуры, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите, желчно-каменной болезни, спазмах кишечника и мочевых путей, при бронхиальной астме.

## 2.10. Производные эггонина

В основе химической структуры алкалоида кокаина, выделенного из листьев кокаинового куста, произрастающего в Южной Америке, лежит гидроксикислота эггонин (тропин-2-карбоновая кислота). Кокаин был открыт Ниманом в 1860 г. Местно-анестезирующее действие кокаина было обнаружено в 1879 г. русским фармакологом В.К. Анрепом. В 1898 г. была установлена химическая структура кокаина. Полный синтез кокаина был впервые осуществлен Вильштеттером в 1902 г.

### **Cocaini hydrochloridum** Кокаина гидрохлорид



Метилловый эфир бензоилэггонина гидрохлорид

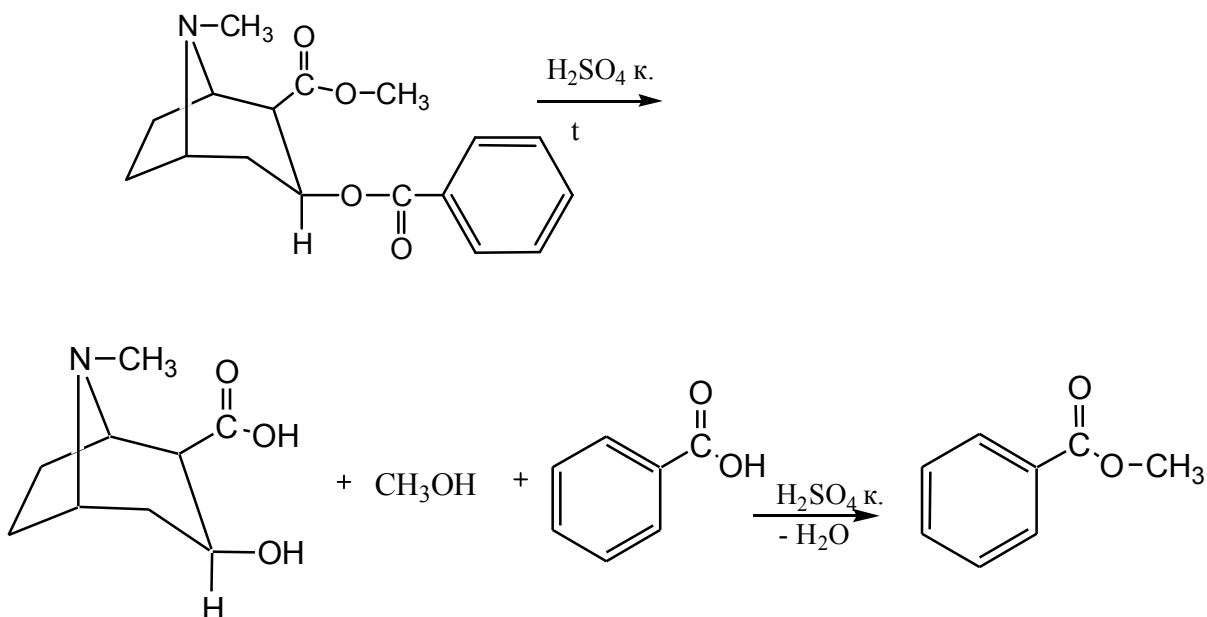
**Свойства.** Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения, очень легко растворим в воде, легко – в этаноле, растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

**Подлинность.** 1. Удельное вращение: кокаин оптически активен –  $[\alpha]_D^{20}$  от  $-71^\circ$  до  $-73^\circ$ .

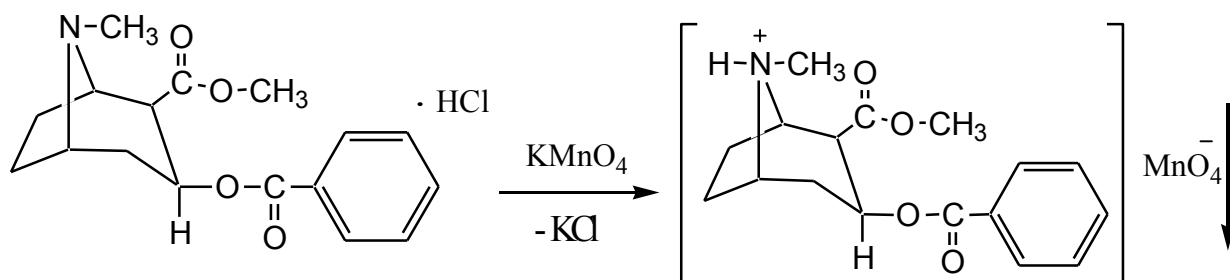
2. Кокаина гидрохлорид в 0,01 моль/л HCl имеет максимумы поглощения при 232 нм и 275 нм.

3. Кокаина гидрохлорид с общеалкалоидными (осадительными) реактивами образует осадки (пикриновой кислотой, реактивом Бушарда).

4. При нагревании кокаина с концентрированной серной кислотой происходит его гидролиз с выделением метанола и бензойной кислоты, которые образуют метилбензоат характерного запаха.



5. С раствором калия перманганата кокаин образует кристаллический осадок фиолетового цвета перманганата кокаина.



6. При взаимодействии с раствором натрия гидроксида осаждается основание кокаина, в фильтрате открывают хлорид-ион по образованию серебра хлорида.

**Количественное определение.** 1. Метод титрования в ледяной уксусной кислоте, в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый.

2. Алкалиметрический метод в присутствии спирто-хлороформной смеси, индикатор – фенолфталеин.

3. Метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ).

**Хранение.** Список А, в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищённом от света месте. Строго соблюдают правила хранения, установленные для наркотических веществ.

**Применение.** Применяют как местно-анестезирующее средство. Большой недостаток кокаина – развитие болезненного пристрастия к кокаину.

## 2.11. Производные хинуклидина

Хинуклидин представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных в положении 1,4-пиперидиновых циклов; он является довольно сильным основанием и образует соли с минеральными и органическими кислотами за счет третичного атома азота.

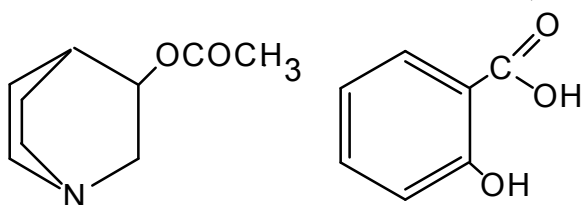
Хинуклидиновое ядро впервые было обнаружено в молекуле хинина и других алкалоидов, выделенных из коры хинного дерева.

Впервые хинуклидиновое ядро было синтезировано из  $\gamma$ -пиколина и формальдегида в 1909 г.

Производные хинуклидина оказались интересными для синтеза ряда лекарственных веществ. На основе хинуклидина во ВНИХФИ М.В. Рубцовым, М.Д. Машковским, Е.Е. Михлиной и Л.Н. Яхонтовым были созданы оригинальные лекарственные вещества, производные хинуклидина: ацеклидин, оксилидин, фенкарол и квалидил.

Первые два препарата представляют собой сложные эфиры 3-оксихинуклидина и применяются в виде солей.

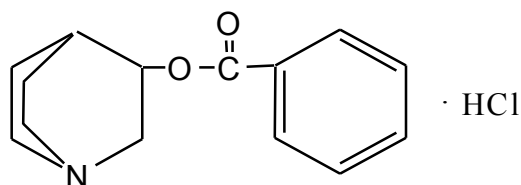
### **Aceclidine\*** **Aceclidinum** Ацеклидин



Азабицикло[2,2,2]-октан-3-ол ацетата салицилат  
или 3-Ацетоксихинуклидина салицилат

### **Benzoclidine Hydrochloride\*\*** **Oxylidinum**

Оксилидин



3-Бензоилоксихинуклидина гидрохлорид

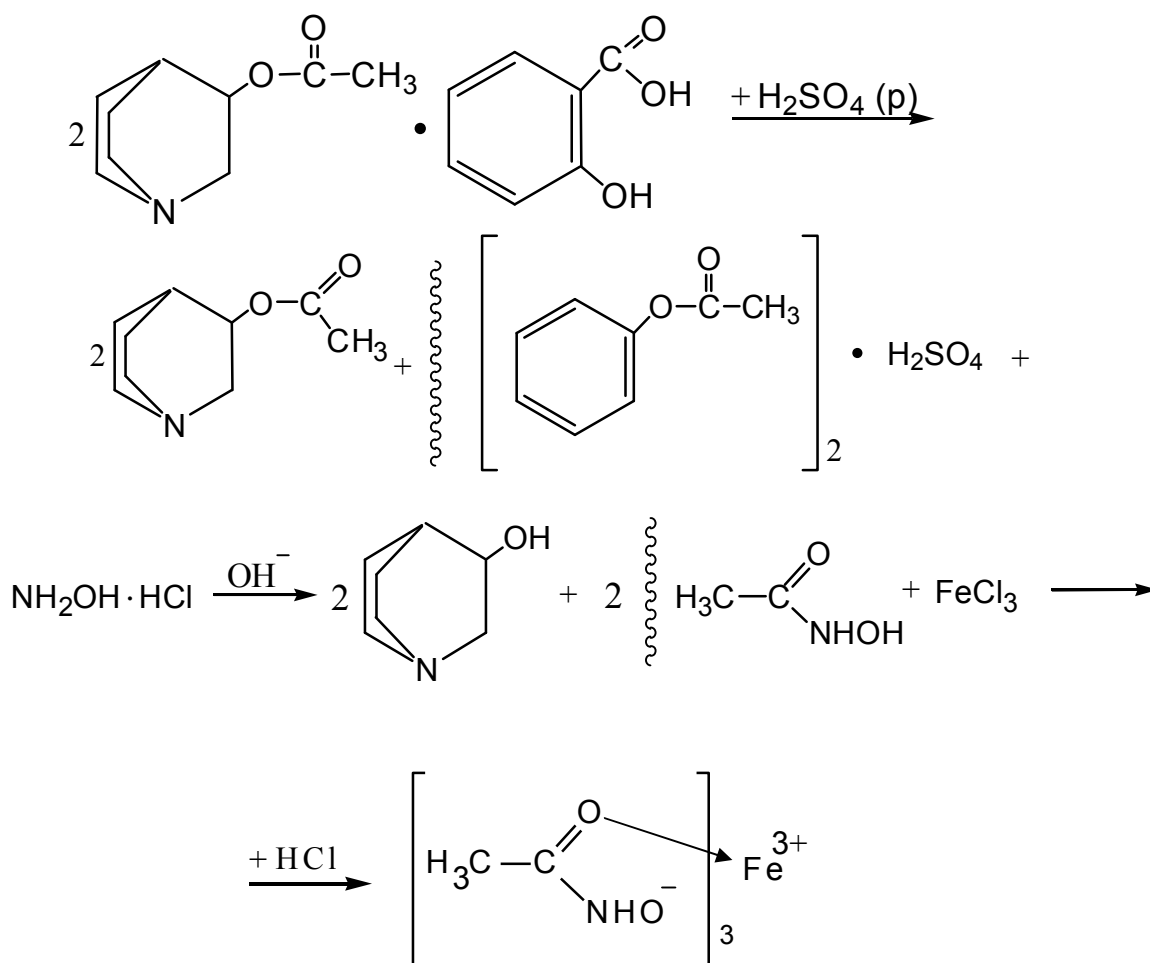
**Свойства.** Ацеклидин и оксилидин – белые или с розоватым оттенком (ацеклидин) кристаллические порошки, легко растворимые в воде, растворимые в этаноле и практически нерастворимые в эфире и ацетоне.

**Подлинность.** 1. На гетероциклический атом азота: а) от прибавления раствора реинеката аммония ( $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]$ ) образуются розового цвета осадки, растворимые в ацетоне;

б) после встряхивания препарата с лимонной кислотой в присутствии уксусного ангидрида образуется зеленовато-желтое окрашивание, переходящее в вишнево-красное;

в) водный раствор оксилидина с насыщенным раствором пикриновой кислоты образует осадок пикрата с температурой плавления  $190-195^\circ\text{C}$ .

2. Гидроксамовая реакция на сложноэфирную группу. В ацеклидине необходимо удалять салициловую кислоту. Ацеклидин подкисляют раствором кислоты серной и свободную салициловую кислоту извлекают диэтиловым эфиром. К водному раствору прибавляют щелочной раствор гидроксиламина гидрохлорида, затем добавляют раствор железа (III) хлорида и подкисляют; образуется красно-бурое окрашивание за счет образования ацетилгидроксамата железа:



3. К препарату добавляют разведенную серную кислоту: выпадает осадок салициловой кислоты, которую извлекают эфиром, перекристаллизовывают и определяют температуру плавления.

4. На фенольный гидроксил салициловой кислоты.

К раствору ацеклидина добавляют раствор железа (III) хлорида наблюдается фиолетовое окрашивание.

5. На хлорид ион оксилидина с раствором серебра нитрата в среде азотной кислоты.

**Чистота** препаратов (ацеклидин и оксилидин):

а) прозрачность и бесцветность их 5% водных растворов;

б) БХ (нисходящий метод, БУВ 5:1:4), проявитель – реактив Драгендорфа. В оксилидине должно быть только одно оранжевое пятно с  $R_f$  около 0,45–0,50;

в) в ацеклидине и оксилидине проверяют отсутствие 3-гидрокси-хинуклидина.

**Количественное определение.** 1. Неводное титрование в ледяной уксусной кислоте, титрант – 0,1 моль/л хлорная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый. В случае оксилидина титрование проводят в присутствии ртути (II) ацетата.

**Хранение.** В сухом защищенном от света месте, в таре оранжевого стекла.

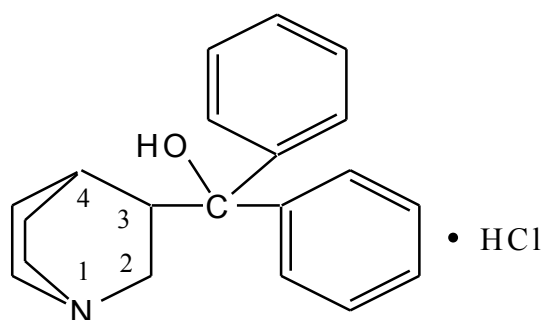
Ацеклидин хранят по списку А, а оксилидин – по списку Б.

**Форма выпуска.** Порошки, таблетки и 0,2% раствор ацеклидина для инъекций и в виде 2% и 5% растворов оксилидина для инъекций.

**Применение.** Ацеклидин применяется как холиномиметическое средство для лечения глаукомы и в хирургической практике для повышения тонуса гладкой мускулатуры при атонии кишечника и мочевого пузыря. Оксилидин – как успокаивающее и гипотензивное средство.



## Quifenadine\*\* Phencarolum Фенкарол

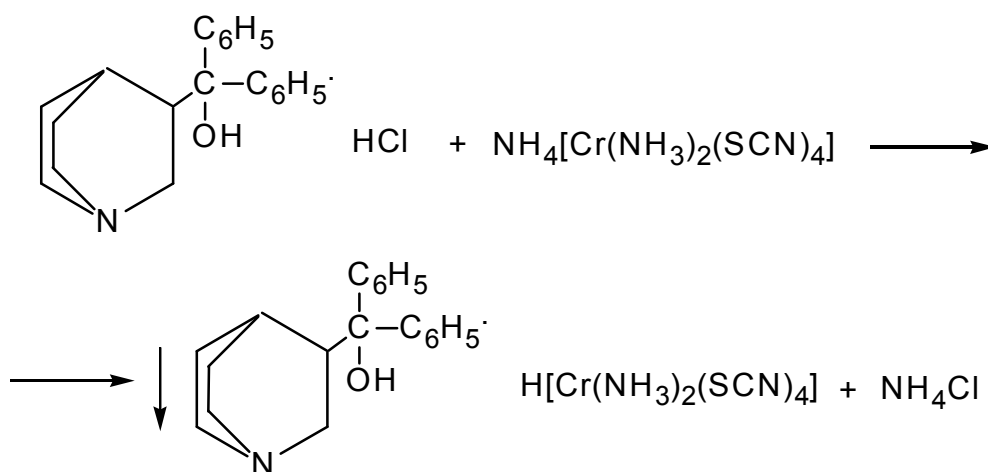


Хинуклидил-3-дифенилкарбинола гидрохлорид

Синтезирован во ВНИХФИ.

**Свойства.** Белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса, мало растворим в воде, этаноле, практически не растворим в хлороформе.

**Подлинность.** 1. На гетероциклический атом азота с реинекатом аммония выпадает творожистый розовый осадок, растворимый в ацетоне (см. ранее).



2. На ароматическое кольцо: к кристаллику препарата в фарфоровой чашке добавляют реактив Марки, наблюдается интенсивное вишнево-коричневое окрашивание.

3. На хлорид ион.

**Чистота.** 1. Не должно быть органических примесей (ТСХ на пластинке с закрепленным слоем силикагеля (КСК), система: хлороформ – пропанол-2 – аммиак (45:45:10), детектор – реактив Драгендорфа. Должно проявляться 1 оранжевое пятно с  $R_f$  0,35-0,50.

**Количественное определение:** метод неводного титрования.

**Выпускают** в порошках и таблетках по 0,01 г, 0,025 г и 0,05 г.

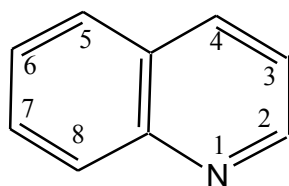
**Хранение.** Список Б, в защищенном от света месте.

**Применение.** Является активным антигистаминным препаратом, обладающим противоаллергическим действием. Отличается малой токсичностью и не оказывает (в отличие от димедрола и дипразина) выраженного угнетающего действия на ЦНС, а также адренолитического действия.

Применяют для лечения острой и хронической крапивницы, сенной лихорадки, аллергических ринитов, дерматозов, аллергических осложнений, связанных с применением лекарств, приемом пищевых продуктов и т. п.

## 2.12. Производные хинолина

Хинолин – конденсированная система бензола с пиридином, поэтому его можно назвать бензо[b]пиридин.



Он является более слабым основанием, чем пиридин, но может образовывать соли с сильными кислотами.

В хинолине электронная плотность смещается в сторону бензольного кольца, поэтому реакции электрофильного замещения происходят преимущественно в бензольном цикле, в основном в положениях 5 и 8, и гораздо легче, чем в пиридине. Реакции нуклеофильного замещения обычно протекают в пиридиновом кольце хинолина, причём более энергично, чем в самом пиридине, в положениях 2 и 4.

Важнейшим природным источником получения алкалоидов, производных хинолина, является хинная корка различных видов хинного дерева, произрастающих в Южной Америке.

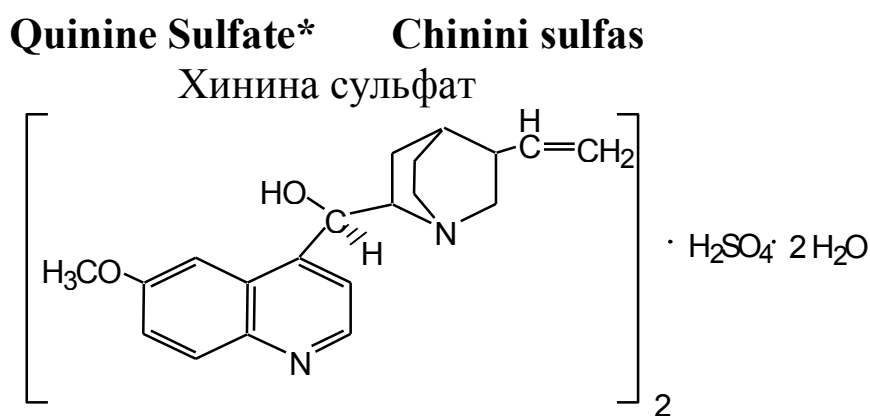
Среди природных производных хинолина были обнаружены алкалоиды хинин и цинхонин, обладающие жаропонижающим и

противомаларийным действиями, хинидин – антиаритмическим действием.

Открытие ядра хинолина в молекуле хинина положило начало многочисленным работам по синтезу производных хинолина как лекарственных средств.

Хинин и хинидин – это двухатомные основания, поэтому они могут образовывать соли как с одним, так и с двумя эквивалентами кислоты.

Поскольку хинуклидин – более сильное основание, чем хинолин, так как его атом азота находится в  $sp^3$ -состоянии гибридизации и, следовательно, обладает меньшей электроотрицательностью, то, прежде всего, образуются соли с одним эквивалентом кислоты по азоту хинуклидинового ядра, и они имеют нейтральную реакцию. Соли с двумя молями кислоты, образованные по азоту как хинуклидинового, так и хинолинового циклов, имеют кислую реакцию среды.



6'-Метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола

**Свойства.** Бесцветные блестящие шелковистые игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света постепенно желтеют. Удельное вращение  $-240^\circ$  (3% , 0,1 моль/л раствор HCl). Мало растворим в воде, растворим в этаноле и очень мало растворим в хлороформе.

**Quinine Dihydrochloride\*      Chinini dihydrochloridum**  
**Ch • 2HCl**

6'-Метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола  
дигидрохлорид

**Свойства.** Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света постепенно желтеют. Удельное вращение  $-225^\circ$  (3% , 0,1 моль/л раствор HCl).

Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и умеренно растворим в хлороформе.

**Quinine Hydrochloride\*      Chinini hydrochloridum**



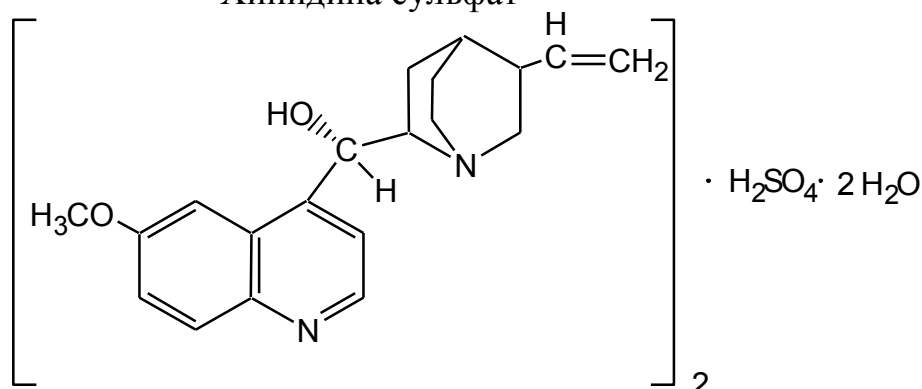
6'-Метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид дигидрат

**Описание.** Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света постепенно желтеют. Выветривается. Удельное вращение:  $-245^\circ$  (3% , 0,1 моль/л раствор HCl).

**Растворимость.** Растворим в воде, этаноле и хлороформе.

**Quinidine Sulfate\*\*      Chinidini sulfas**

Хинидина сульфат

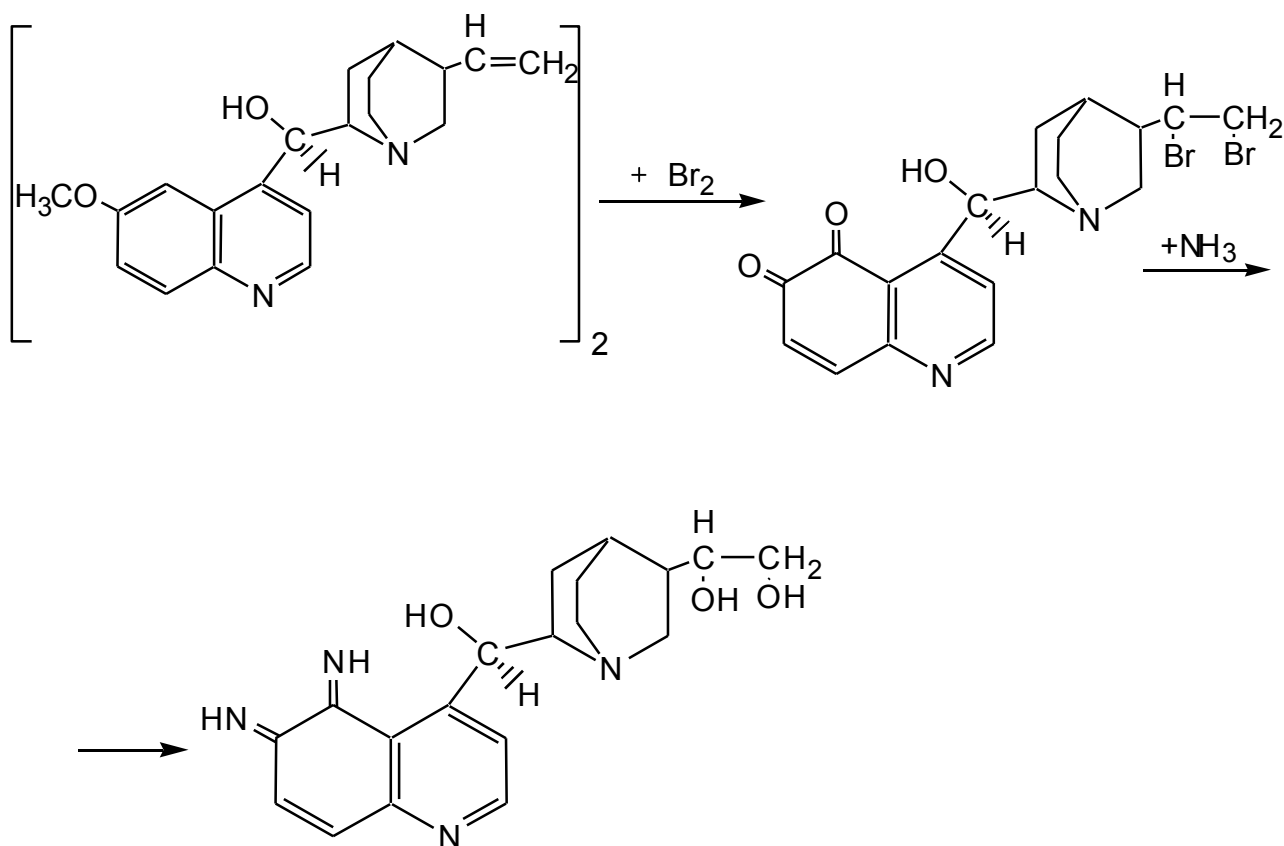


6'-Метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола сульфат дигидрат

**Свойства.** Бесцветные блестящие шелковистые игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Удельное вращение  $+275^\circ$  -  $+290^\circ$  (2% , 0,1 моль/л раствор HCl).

Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе.

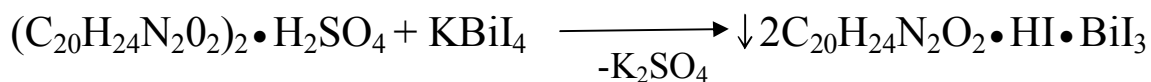
**Подлинность.** 1. Галлейохинная реакция. При прибавлении к водному раствору соли хинина или хинидина бромной воды и раствора аммиака появляется зелёное окрашивание, переходящее в хлороформ:



2. Образование герепатита. При прибавлении к горячему этанольному раствору соли хинина или хинидина, подкисленному разведённой серной кислотой этанольного раствора иода, при охлаждении образуются блестящие зелёные кристаллы.



3. С реактивом Драгендорфа выпадает осадок йод-висмутат хинина ярко оранжевого цвета.



4. Подкисленные серной кислотой, растворы солей хинина и хинидина в УФ-свете обнаруживают голубую флюоресценцию.

5. Хинидин можно отличить от хинина следующими реакциями:

а) при прибавлении к раствору хинина и хинидина сульфата нескольких капель 5% раствора свинца ацетата основного и капли 25% раствора аммиака в УФ-свете наблюдается жёлтая флуоресценция хинина сульфата, а у хинидина сульфата – сиренево-фиолетового цвета.

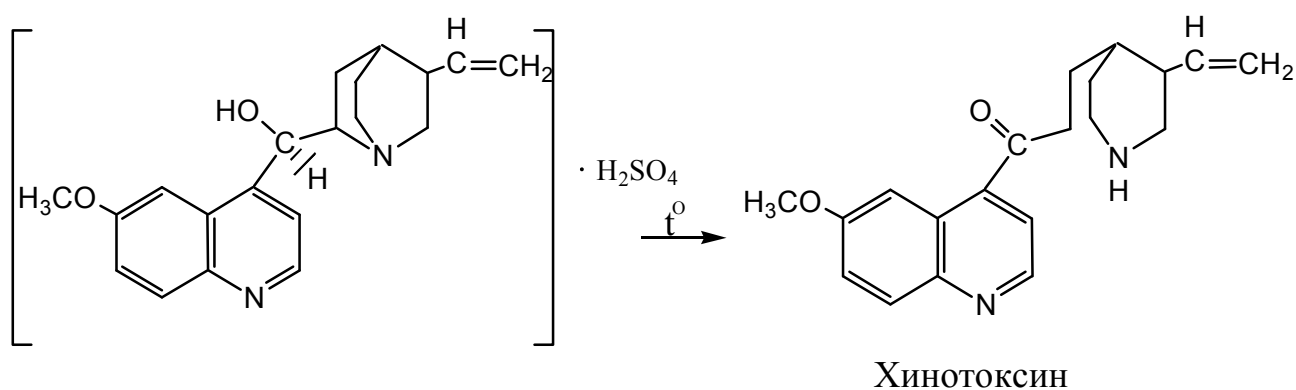
б) при нанесении этанольного раствора вещества, подкисленного разведённой кислотой серной, на фильтровальную бумагу и обработке парами йода, хинин даёт серовато-синее пятно с тёмно-жёлтым ободком, хинидин – тёмно-жёлтое пятно.

в) методом тонкослойной хроматографии.

Хинина дигидрохлорид отличают от хинина гидрохлорида по кислой реакции среды на лакмус, последний имеет нейтральную реакцию.

**Чистота.** 1. Предельное содержание других алкалоидов хинной коры определяют прибавлением раствора аммиака к насыщенному раствору соли хинина и хинидина; при осторожном взбалтывании раствор должен оставаться прозрачным.

Хинина сульфат нельзя стерилизовать нагреванием, так как соль кислородсодержащей кислоты при нагревании легко изомеризуется в хинотоксин – высокотоксичное вещество:



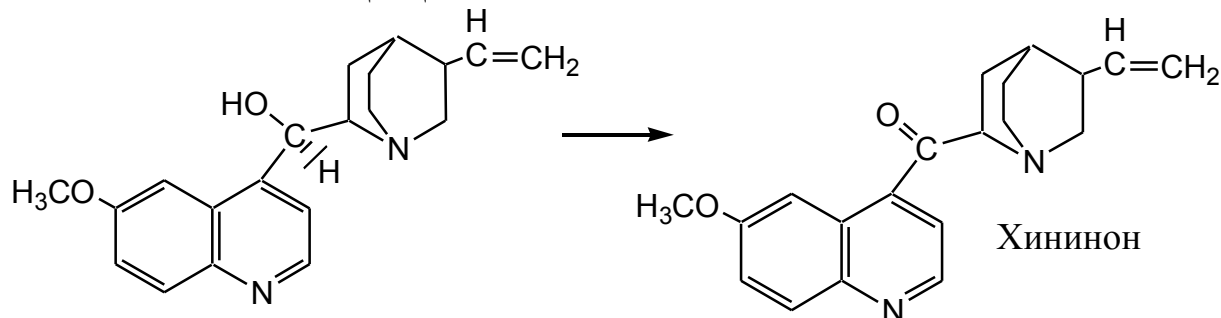
### Количественное определение.

1. Гравиметрический метод, основанный на осаждении оснований раствором натрия гидроксида.

2. Кислотно-основное титрование кислотой хлорной в среде хлороформа и уксусного ангидрида.

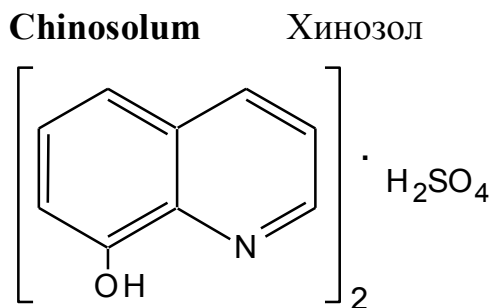
3. Метод нейтрализации в этанольно-хлороформенной среде. Титрант – 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида, индикатор – фенолфталеин.

**Хранение.** Под влиянием УФ-света и кислорода воздуха хинин и хинидин окисляются до хининона, поэтому их хранят в банках из тёмного стекла в защищённом от света месте.



**Применение.** Хинин является левовращающим изомером и оказывает губительное действие на эритроцитарные шизонты, поэтому его применяют при различных формах малярии, особенно при тропической малярии.

Хинидин – правовращающий изомер, обладает противоаритмическим и слабым противомаларийным действиями.

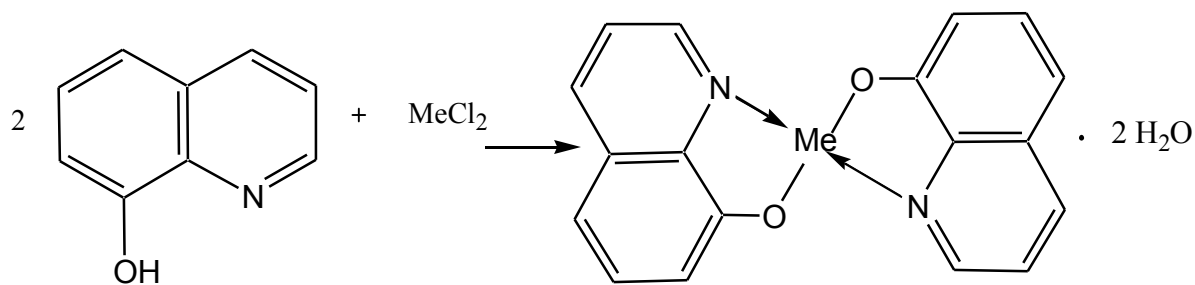


8-Гидроксихинолина сульфат

**Свойства.** Лимонно-жёлтый кристаллический порошок, слабого своеобразного запаха, легко растворим в воде, умеренно – в 95% этаноле, не растворим в хлороформе и эфире, но растворим в едких щелочах.

**Подлинность.** Производные 8-гидроксихинолина являются амфотерными соединениями: за счёт третичного атома азота, имеющего свободную пару электронов, они обладают основными свойствами, а гидроксильная группа в положении 8 ароматического ядра обуславливает кислотный характер.

1. С солями металлов хинозол образует хелатные комплексы, что используют в аналитической практике:

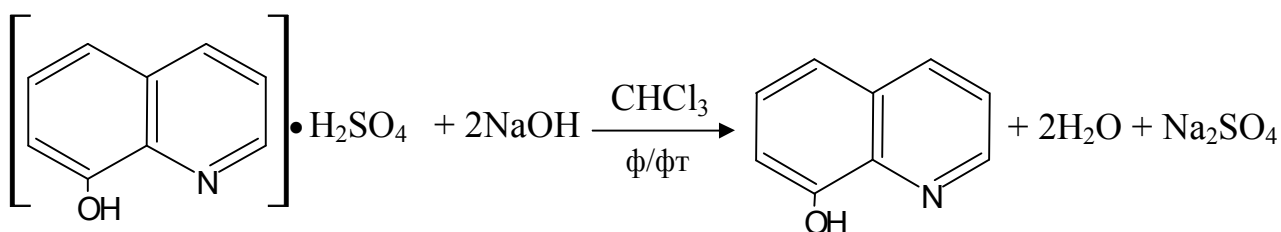


2. Общие реакции: с раствором железа (III) хлорида образуют окрашенные комплексные соединения (гидроксигруппа).

3. Специфическая реакция. Хинозол – реакция на сульфат-ион.

#### Количественное определение.

Хинозол определяют алкалиметрически в присутствии хлороформа:



**Хранение.** Так как производные 8-гидроксихинолина легко окисляются кислородом воздуха, особенно под действием УФ-лучей, хинозол хранят в банках из тёмного стекла.

**Применение.** Хинозол применяют как антисептик наружно, для обработки рук, но инструментарий стерилизовать нельзя.

### 2.13. Производные фторхинолона (синтетические антибактериальные средства)

Одной из актуальных задач современной химиотерапии является создание новых антибактериальных препаратов (АБП) в известных классах химических соединений, а также поиск активных веществ с новой структурой. Первыми АБП из класса изостеров хинолонов была налидиксовая кислота (неграм) (1), синтезированная в 1962 г. Она применялась преимущественно при инфекциях мочевыводящих

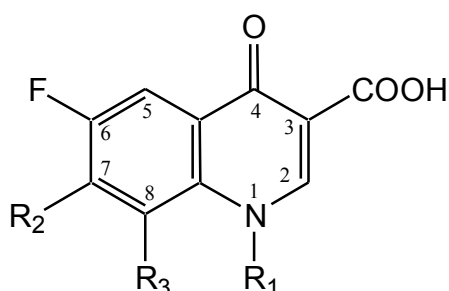


путей, имела ограниченный спектр активности и к ней быстро развивалась резистентность бактерий. В последующие годы был синтезирован ряд химически родственных соединений, имеющих несколько более широкий спектр антибактериальной активности.

Но только с синтезом новых хинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин) началась эра хинолоновых препаратов. Указанные лекарства имеют широкий спектр антибактериального действия и более высокую активность, обладают хорошими фармакокинетическими свойствами. Все новые хинолоны имеют в своей молекуле один или несколько атомов фтора, в связи с чем они получили название фторхинолонов. Это произошло в 80-х годах, когда появились хинолоны III поколения. Они лучше всасываются при пероральном введении, чем хинолоны, не содержащие фтора.

#### *Общая структурная формула фторхинолонов*

Нумерацию структуры фторхинолонов начинают с атома азота гетероцикла против часовой стрелки.



- 6 - положение – фтор
- 4 - положение – оксогруппа
- 3 - положение – COOH
- 7 - положение – пиперазиновое или алкил- пиперазиновое кольцо
- 8 - положение – водород или фтор
- 1 - положение – ряд различных заместителей.

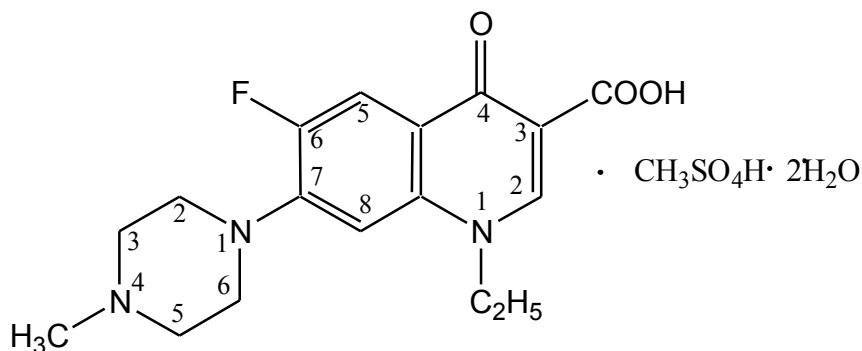
В офлоксацине в положениях 1-8 встроено метилоксазиновое кольцо.

**Химическое строение.** Применяемые в настоящее время фторхинолоны имеют в своей основе бициклическую структуру с замещением атома азота в гетероцикле в положении 1 рядом различных радикалов. Все современные препараты имеют COOH группу в положении 3, кетогруппу в положении 4, фтор в положении 6, пиперазиновую или метилпиперазиновую группы в положении 7. Различия в строении этой группы препаратов относятся в основном к наличию различных заместителей в положениях 7 и 1, они существенно сказываются как на микробиологической активности, так и на фармакокинетических свойствах препаратов.

Основу химического названия фторхинолонов составляет 6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота, перед которой перечисляются в алфавитном порядке заместители с указанием места их присоединения.

Например, ломефлоксацин – 1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(3-метил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота.

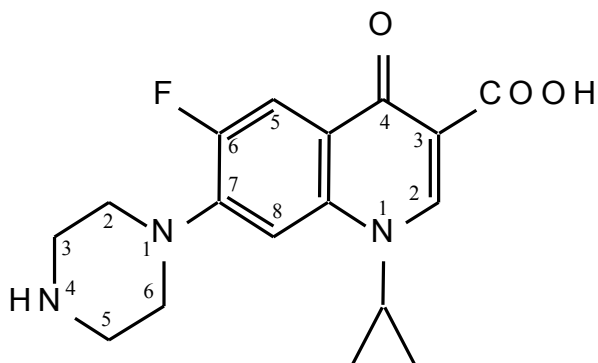
**Pefloxacin\*\* Pefloxacinum** Пефлоксацин Абактал Пефлацин



1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(4-метил-1-пиперазина)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота мезилат дигидрат

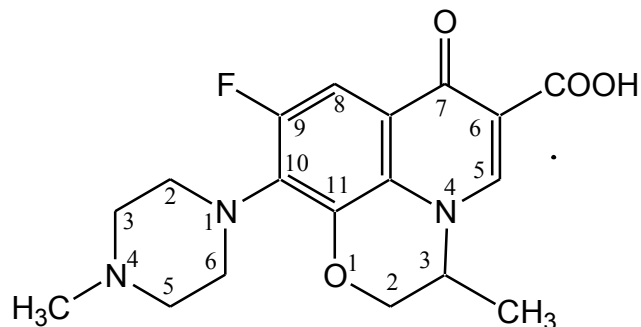
**Ciprofloxacin Hydrochloride\*\* Ciprofloxacinum**

Ципрофлоксацин Ципробай Ципроксин



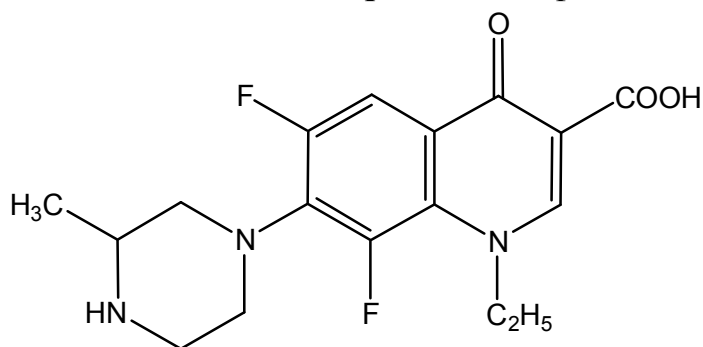
1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты моногидрохлорид.

**Ofloxacin\*\* Ofloxacinum** Офлоксацин Таривид



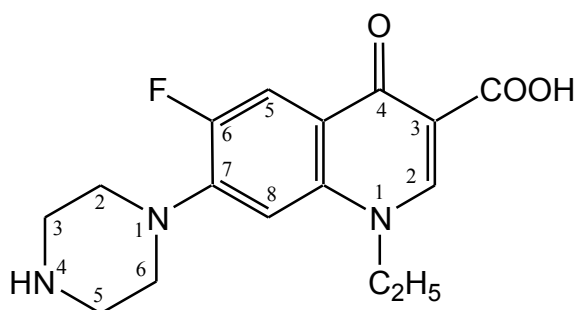
(+)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо(1,2,3-de)-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота.

**Lomefloxacin\*\***    **Maxaquin**    Ломефлоксацин    Максаквин



1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.

**Norfloxacin\***    Норфлоксацин



1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота

### Общая характеристика фторхинолонов

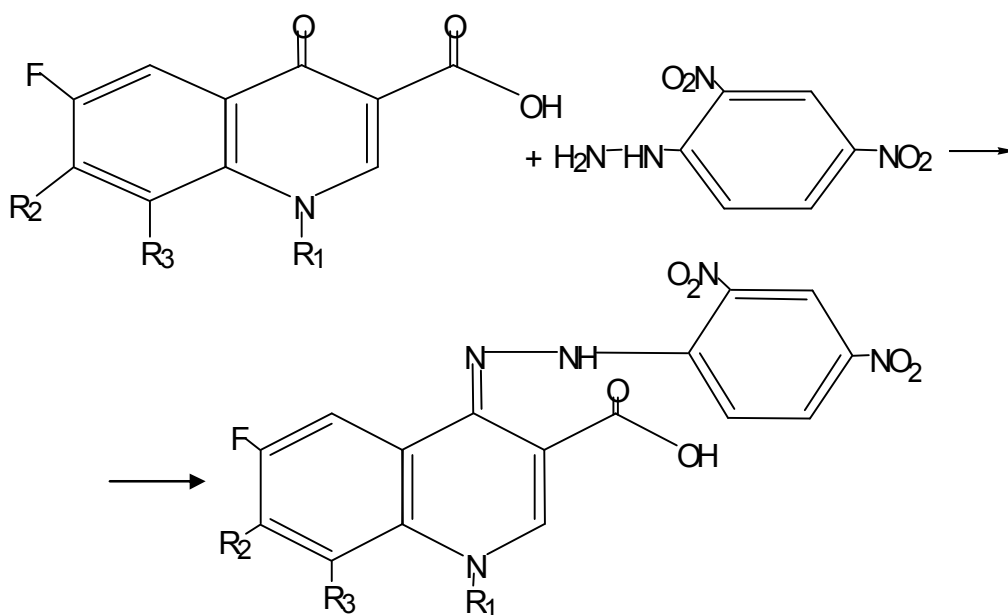
**Свойства.** Светло-желтые кристаллические порошки, нерастворимые в воде и растворимые в органических растворителях, легко растворимы в растворах минеральных кислот и щелочей с образованием солей. В виде солей фторхинолоны (пемфлоксацин в виде соли – мезилата, ципрофлоксацина гидрохлорид) легко растворимы в воде, растворимы в этаноле и не растворимы в эфире и хлороформе, т.е. обладают гидрофильными свойствами.

**Подлинность.** 1. Благодаря наличию карбоксильной группы и гетероциклического азота фторхинолоны обладают амфотерными свойствами, растворяясь в растворах щелочей и кислот с образованием солей.

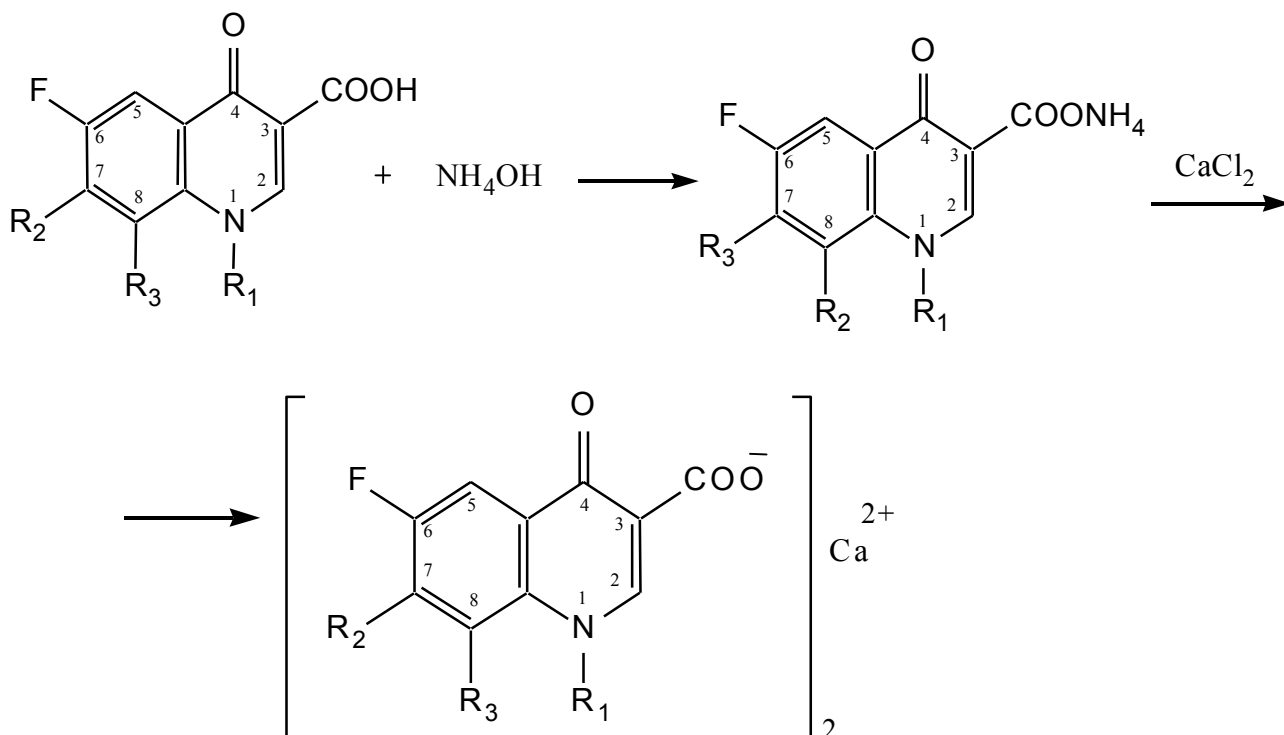
2. Фтор после перевода в ионогенное состояние дает с раствором CaCl<sub>2</sub> белый осадок CaF<sub>2</sub> или наблюдается обесцвечивание циркония ализарината (см. производные бутирофенона).

3. Реакции с общими осадительными реактивами на алкалоиды (Драгендорфа, Шейблера, Зонненштейна).

4. На C=O группу: реакция с раствором 2,4-динитрофенилгидразина.



5. После растворения в растворе аммиака и прибавления растворов CaCl<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub> и Pb(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> выпадают белые осадки (COOH группа).



### Специфические реакции.

1. Препараты – соли хлороводородной кислоты (например, ципрофлоксацин) – наличие хлорид-иона подтверждают реакцией с серебра нитратом в среде азотной кислоты.

2. Ципрофлоксацин применяют также в виде лактата – соли молочной кислоты. Молочную кислоту обнаруживают по обесцвечиванию раствора калия перманганата, который в присутствии серной кислоты при нагревании образует ацетальдегид.

3. Пефлоксацин применяется в виде мезилата (метансульфоната) соли метансульфокислоты.

Наличие сульфат-иона подтверждают после нагревания препарата с разведенной азотной кислотой, используя реакцию с раствором бария хлорида (или нитрата).

#### **Чистота.**

##### 1) Пефлоксацин

- Наличие посторонних органических веществ устанавливают методом ТСХ.

##### 2) Офлоксацин

- Наличие посторонних органических веществ устанавливают методом ТСХ.

#### **Количественное определение.**

1. Микробиологическое определение (методом диффузии в агар).
2. УФ-спектрофотометрия при длине волны 276 нм (в 0,1 моль/л HCl).
3. Метод неводного титрования в ДМФА, титрант – 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида (индикатор – тимоловый синий).
4. Флуориметрическое определение (измерение интенсивности флуоресцирующих растворов в 0,05 моль/л серной кислоты при 455 нм с возбуждением при длине волны 278 нм).

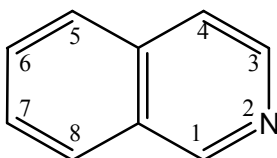
**Хранение.** По списку Б, в прохладном, защищенном от света месте.

**Применение.** Системные антибактериальные препараты широкого диапазона действия при лечении инфекционных заболеваний и гнойно-воспалительных процессов.

## 2.14. Производные изохинолина

Изохинолин – это изомер хинолина по положению атома азота в гетероциклическом кольце.

Нумерация в кольце следующая:

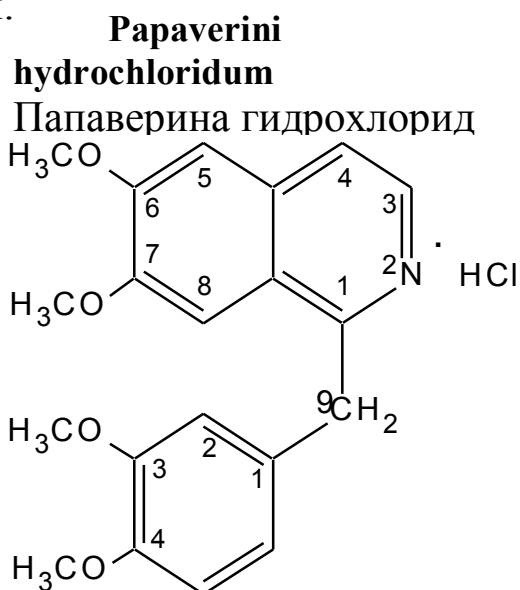


Изохинолин

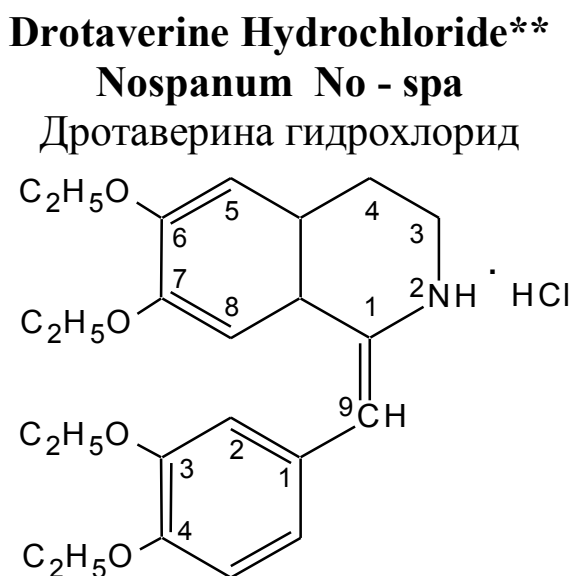
В изохинолине электронная плотность смещается в сторону бензольного кольца в меньшей степени, нежели у хинолина, поэтому изохинолин является более сильным основанием, чем хинолин, и все реакции электрофильного замещения, протекают в положения 5 и 8 бензольного кольца, а реакции нуклеофильного замещения – в положение 1.

Широкое применение в медицинской практике получили лекарственные средства, производные 1-бензилизохинолина, - папаверина и дротаверина гидрохлориды.

Папаверин впервые был выделен Мерком из опия, в котором содержание его колеблется от 0,4 до 1,5%. В 1910 был осуществлен синтез папаверина. Синтетический папаверин оказался полностью идентичен природному. Папаверин является слабым третичным основанием. Все 4 атома кислорода входят в состав метоксильных групп.



6,7-Диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид



1-(3,4-Диэтоксibenзилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид

**Свойства.** По внешнему виду: папаверина гидрохлорид – белый кристаллический порошок, в то время как дротаверина гидрохлорид – кристаллическое вещество светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком со слабым своеобразным запахом, вызывает онемение кончика языка. Желтое окрашивание дротаверина гидрохлорида обусловлено наличием двойной связи C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, сопряженной с ароматическим кольцом. Папаверина гидрохлорид медленно и умеренно растворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе. Дротаверина гидрохлорид растворим в воде и этаноле.

#### **Подлинность.**

1. Общие осадительные реакции на алкалоиды с реактивами Вагнера, Майера и Драгендорфа. С пикриновой кислотой дают пикраты желтого цвета.

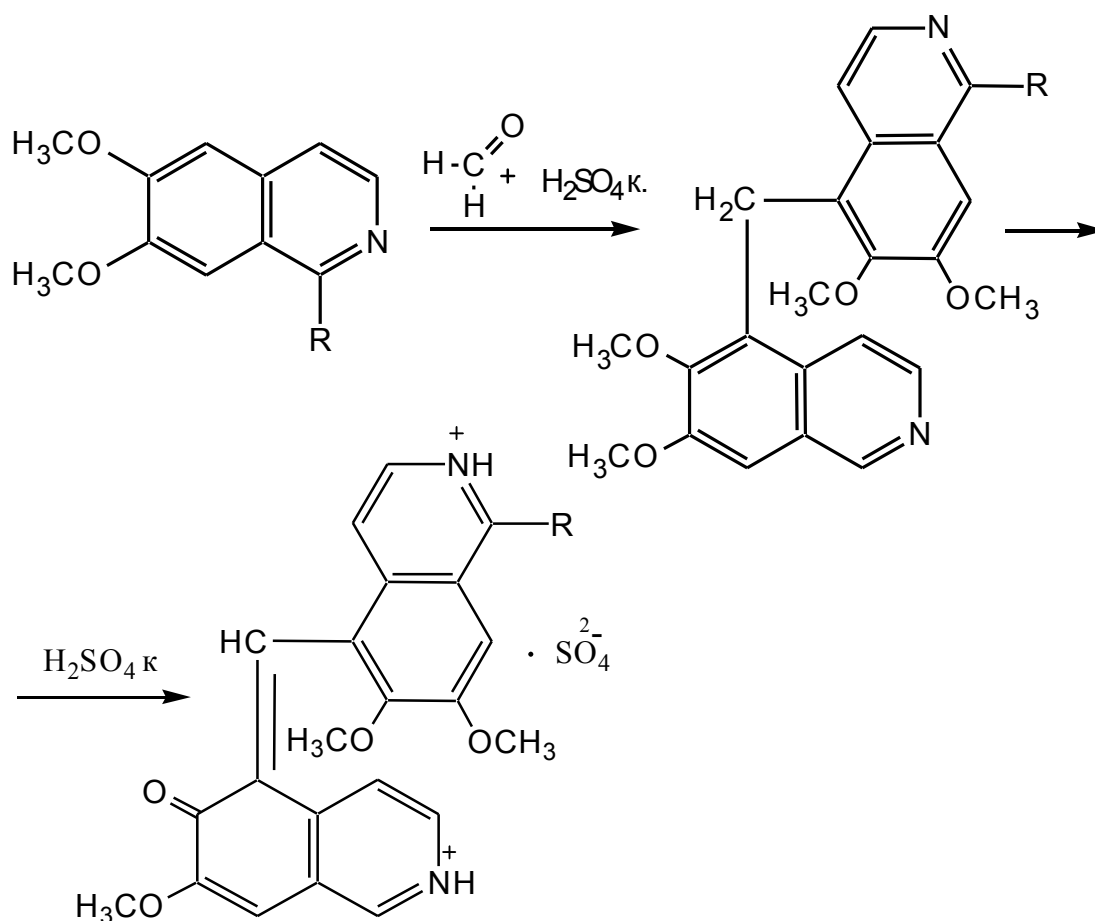
2. Специальные (цветные) реакции на алкалоиды

- Под действием концентрированной азотной кислоты на папаверина гидрохлорид наблюдается желтое окрашивание, а с реактивом Фреде – зеленое окрашивание.
- Реакция с реактивом Эрдмана: папаверина гидрохлорид обнаруживает темно-красное окрашивание, а дротаверина гидрохлорид – желтое окрашивание, переходящее в коричневое.
- При нагревании папаверина гидрохлорида с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание

3. Реакция на хлорид-ион с раствором серебра нитрата в среде азотной кислоты.

4. Отличительные реакции.

4.1. Специфичная реакция – реакция Соболевой. Окрашенные продукты образуются при действии на папаверин реактивом Марки, при этом образуется сульфат метиленбиспапаверина, который легко окисляется при добавлении бромной воды, а при добавлении аммиака образует фиолетовый осадок, растворяющийся в этаноле с образованием раствора, окрашенного в фиолетовый цвет. Эту реакцию используют при количественном определении папаверина гидрохлорида методом фотоэлектроколориметрии.



4.2. При добавлении раствора натрия ацетата к раствору папаверина гидрохлорида медленно оседают кристаллы основания папаверина, который идентифицируют по температуре плавления ( $145-147^\circ\text{C}$ ); дротаверина гидрохлорид, как более сильное основание, остается без изменения.

4.3. После кислотного гидролиза дротаверина гидрохлорида доказывают присутствие этанола йодоформной пробой ( $\text{I}_2 + \text{NaOH}$ ) по образованию желтого осадка и специфическому запаху йодоформа.

4.4. Папаверина гидрохлорид с бромной водой образует желтый осадок бромпапаверина гидробромида  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Br} \cdot \text{HBr}$ , а дротаверина гидрохлорид не образует осадка, так как имеет двойную связь, по которой протекает реакция, и раствор обесцвечивается.

4.5. При добавлении к растворам препаратов насыщенного раствора натрия хлорида выпадает желтовато-белый студенистый осадок дротаверина и кристаллический белый осадок папаверина.

5. УФ-спектры в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты. Папаверина гидрохлорида имеет максимумы поглощения при длинах



волн 285 и 310 нм, а дротаверина гидрохлорида – при  $\lambda$  244, 302 и 352 нм.

**Количественное определение.** Папаверина гидрохлорид и дротаверина гидрохлорид.

1. Неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты, титрант – хлорная кислота, в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый.
2. Алкалиметрия в среде этанола, индикатор – фенолфталеин.
3. Спектрофотометрия в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты при длине волны 310 нм (папаверина гидрохлорид) и 353 нм (дротаверина гидрохлорид).
4. Фотоэлектроколориметрический метод определения папаверина гидрохлорида по О.Н. Соболевой на основе реакции с реактивом Марки.

**Форма выпуска.** Папаверина гидрохлорид таблетки по 0,02 и 0,05 г, инъекционные растворы 1-2% растворы по 1-2 мл (подкожно).

Дротаверина гидрохлорид: таблетки по 0,04 и 0,08 г или 2% инъекционные растворы по 2-4 мл (подкожно).

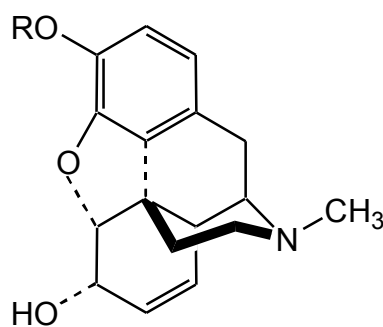
**Хранение.** По списку Б, в защищенном от света месте.

**Применение.** Спазмолитические средства при спазмах кровеносных сосудов, желудка, желчно- и мочекаменной болезни.

Дротаверина гидрохлорид оказывает более сильное и продолжительное действие.

## 2.15. Производные фенантренизохинолина

Алкалоиды морфин, кодеин и их полусинтетический аналог этилморфин являются наркотическими анальгетиками. Они близки по химической структуре, их общая формула:

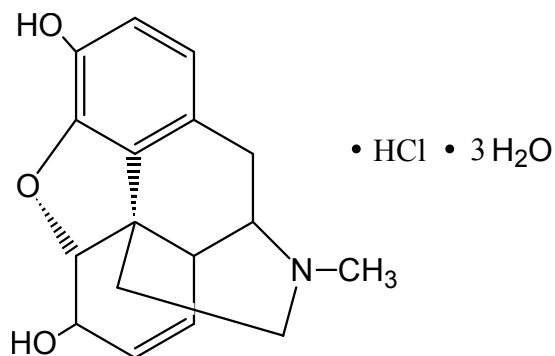


Где R = -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

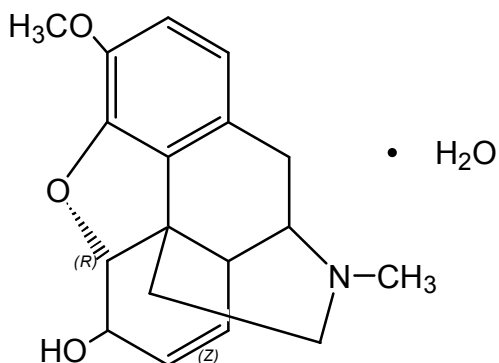
Источником получения алкалоидов, производных фенантренизохинолина, является опий. Опий – млечный сок незрелых

плодов мака снотворного, содержит ряд алкалоидов, в том числе морфин, наркотин, папаверин, кодеин, тебаин. Эти алкалоиды либо сами применяются в качестве лекарственных средств, или являются источниками получения их полусинтетических аналогов.

**Morphini hydrochloridum** Морфина гидрохлорид

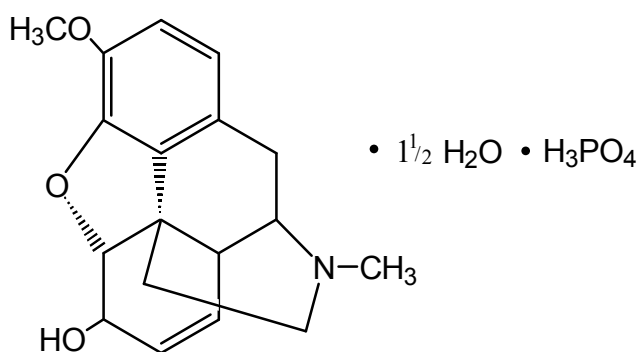


**Codeinum** Кодеин



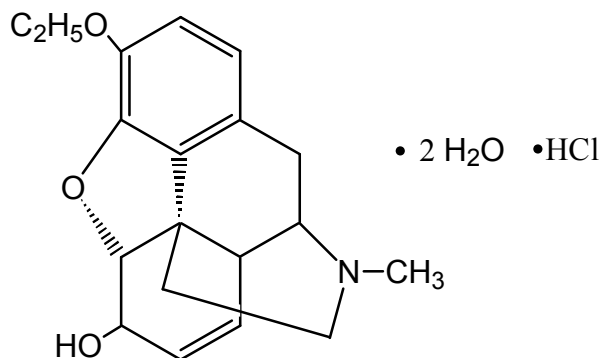
**Codeini phosphas** фосфат

Кодеина



**Aethylmorphini hydrochloridum**

Этилморфина гидрохлорид



**Свойства.** Белые кристаллические порошки или белые шелковистые кристаллы (морфина гидрохлорид), горького вкуса, растворимые в воде (кодеин мало растворим в воде), в этаноле

(кодеин легко растворим), мало растворимые в хлороформе и нерастворимые в эфире (за исключением кодеина, растворимого в эфире).

**Подлинность.** 1. На третичный атом азота. Растворы препаратов образуют осадки с общими осадительными реактивами на алкалоиды.

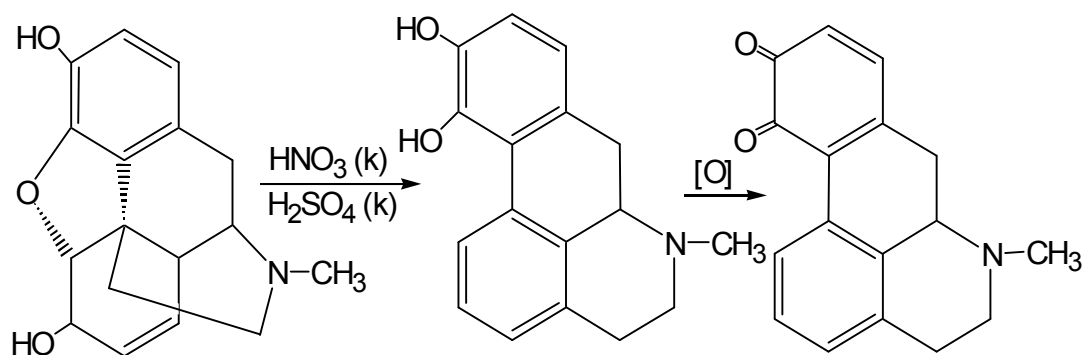
2. С цветными реактивами на алкалоиды. Реакции основаны на окислении и дегидратации лекарственных веществ с образованием окрашенных продуктов реакции.

2.1. С реактивом Фреде. Морфин и кодеин образуют фиолетовое окрашивание, переходящее в синее; этилморфин – зелёное, переходящее в синее.

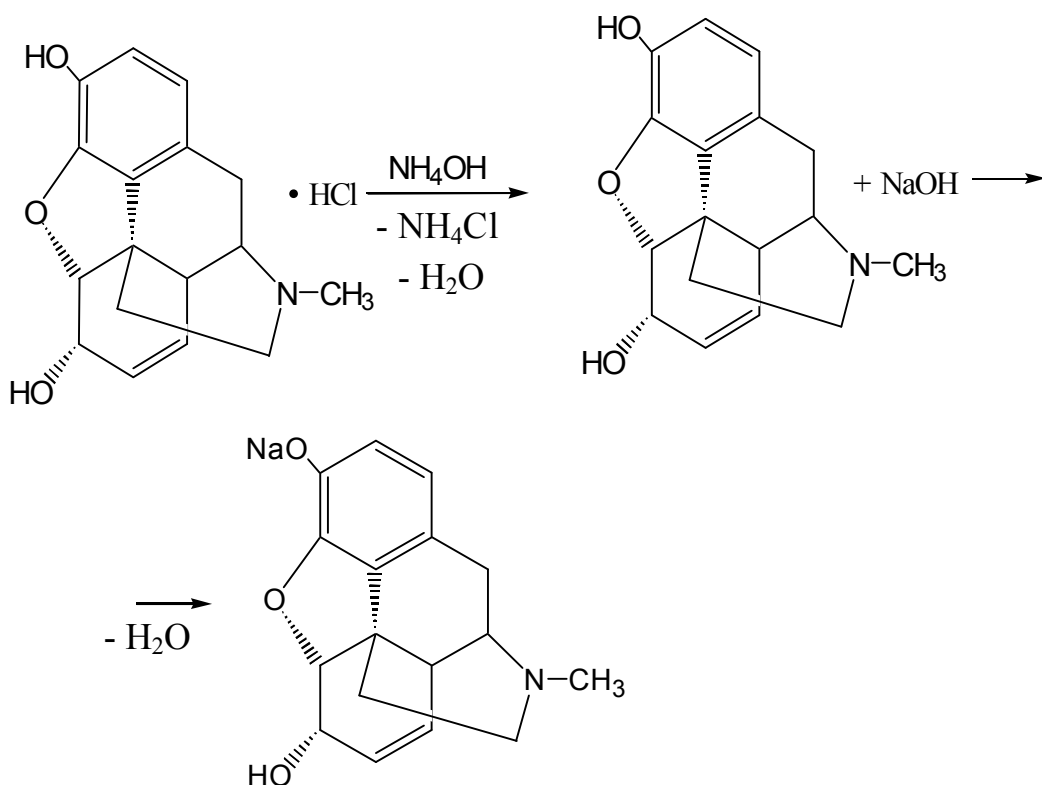
2.2. С реактивом Марки. Реакция основана на конденсации ароматического ядра с формальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты с последующим гидролизом метокси- (кодеин) и этокси-групп (этилморфин) и окислением. Морфин и этилморфин дают фиолетовое окрашивание, кодеин – зелёное, переходящее в синее.

2.3. С реактивом Эрдмана. Морфин даёт кроваво-красное окрашивание, кодеин и этилморфин – жёлтое.

Морфин, даже в присутствии следов концентрированной азотной кислоты, легко переходит в апоморфин, который окисляется концентрированной серной кислотой с образованием окрашенного соединения



3. При прибавлении к раствору морфина гидрохлорида раствора аммония гидроксида выделяется осадок основания морфина. Вследствие наличия фенольного гидроксила он растворяется в растворе натрия гидроксида с образованием морфината натрия (отличие от других препаратов).

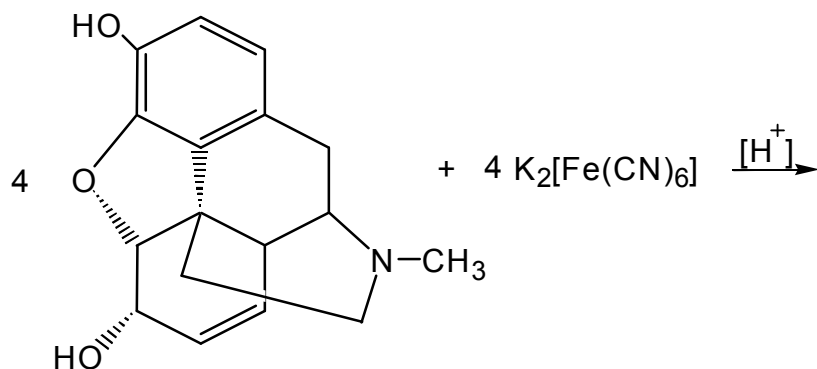


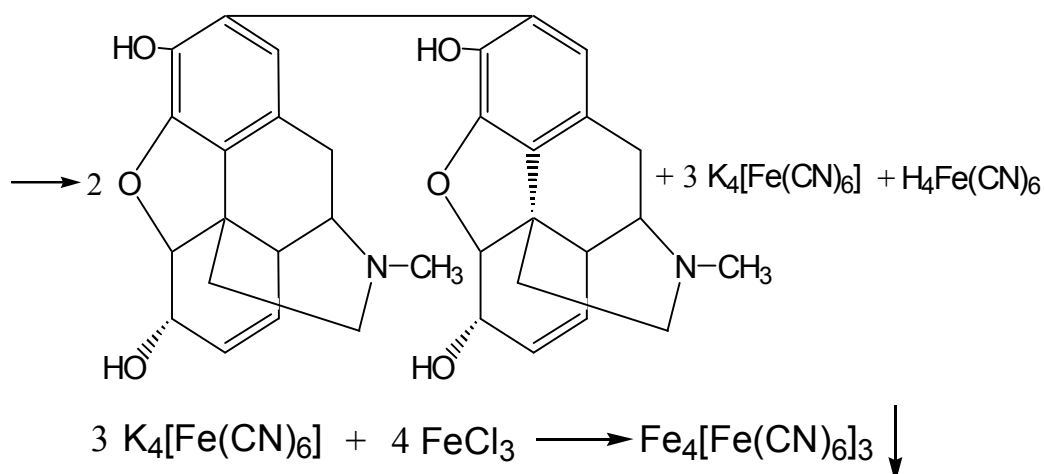
#### 4. На фенольный гидроксил морфина.

4.1. С раствором железа (III) хлорида морфин образует синее окрашивание (кодеин и этилморфин дают эту реакцию только после гидролиза при нагревании с концентрированной серной кислотой).

4.2. С солями диазония морфин образует азокраситель оранжево-красного цвета.

4.3. Морфин окисляется раствором калия гексацианоферрата (III) в кислой среде в оксиморфин. При последующем добавлении к реакционной смеси раствора железа (III) хлорида образуется берлинская лазурь – гексацианоферрита (II) железа (III) – синего цвета



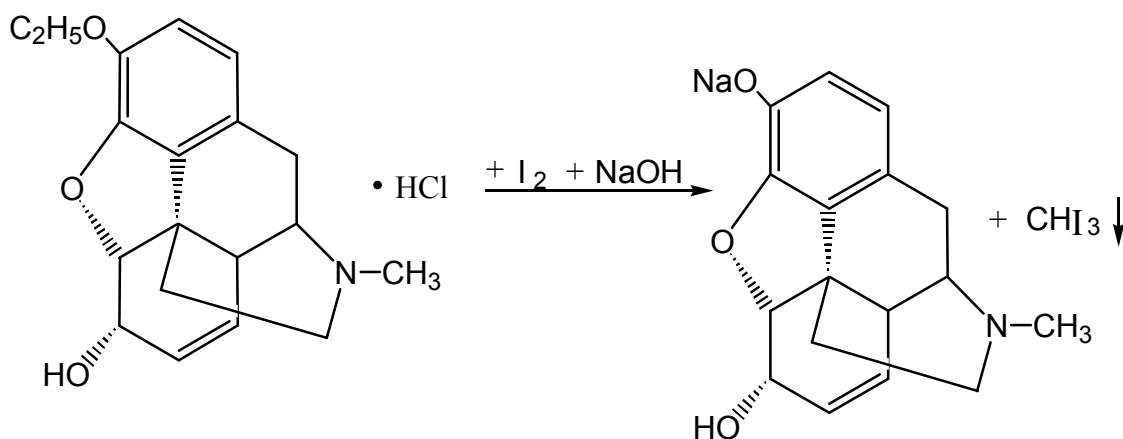


5. Морфин при действии концентрированной азотной кислоты образует кроваво-красное окрашивание, кодеин окрашивается в оранжевый цвет, быстро переходящий при стоянии в жёлтый.

6. При нагревании кодеина с уксусным ангидридом образуется ацетилкодеин с температурой плавления  $134^\circ\text{C}$ .

7. Кодеина фосфат отличают от кодеина и других соединений реакцией на фосфат-ион с раствором серебра нитрата; выделяется осадок жёлтого цвета серебра фосфата.

8. Отличительной реакцией на этилморфин является реакция образования йодоформа после щелочного гидролиза:



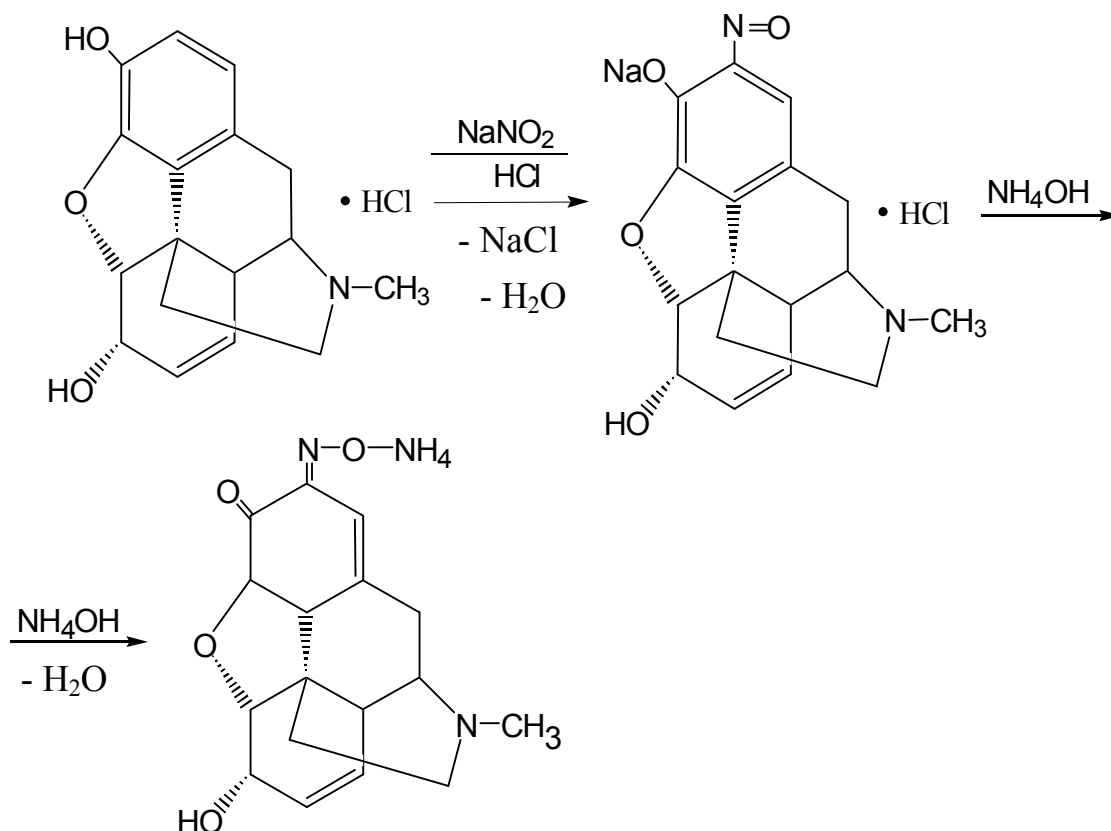
**Чистота.** 1. Морфин не должен содержать других алкалоидов опия. Допускается наличие пятна кодеина, не превышающего по интенсивности пятна ГСО кодеина, что определяют методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» в системе растворителей метилхлорид – метанол – раствор аммиака (75:25:4); проявитель – реактив Драгендорфа. На хроматограмме должно появиться пятно на уровне пятна морфина.

Содержание других алкалоидов, определяемых титрованием, не должно быть более 0,6%. Не должно быть примеси меконовой

кислоты: при прибавлении подкисленного раствора железа (III) хлорида не должно появляться красного окрашивания.

2. Кодеин и этилморфина гидрохлорид не должны содержать примеси морфина.

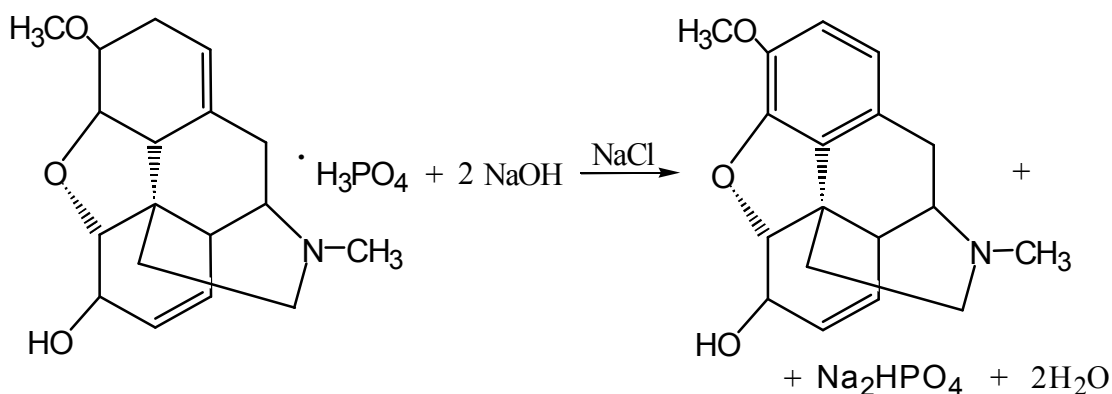
Определение морфина основано на нитрозировании (так как он содержит открытую фенольную группу), образующееся нитрозопроизводное в присутствии аммиака даёт жёлтое окрашивание. Окраска раствора не должна превышать окраски эталонного раствора морфина.



**Количественное определение.** 1. Гидрохлориды морфина и этилморфина. Кислотно-основное титрование в среде безводной уксусной кислоты в присутствии раствора ртути (II) ацетата. Титрант – раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый (кроме кодеина-основания).

2. Кодеин, как сильное основание, определяют ацидиметрически. Растворитель – этанол-вода, титрант – 0,1 моль/л раствор хлороводородной кислоты (индикатор – метиловый красный).

3. Соли морфина, кодеина и этилморфина определяют алкалиметрически в водном растворе в присутствии этанольно-хлороформной смеси, титрант – 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида (индикатор – фенолфталеин).



4. Морфина гидрохлорид определяют фотоэлектроколориметрическим методом на основе реакций образования берлинской лазури и азокрасителя.

5. Спектрофотометрический метод, измеряя  $D$  водных растворов при длине волны 285 нм (морфина и этилморфина гидрохлорид, кодеина фосфат) и 284 нм (этанольный раствор кодеина).

**Хранение.** Морфина и этилморфина гидрохлориды хранят по списку А, а кодеина и кодеина фосфат – по списку Б. Они относятся к числу наркотических средств, поэтому их хранят и отпускают в соответствии с существующими правилами (РД 64-008-87).

Так как все лекарственные вещества окисляются и теряют кристаллизационную воду, их следует хранить в хорошо укупореженной таре, предохраняющей от действия света, в защищенном от света месте.

**Применение.** Морфин, как наркотический анальгетик, проявляет анальгетическое и снотворное действия.

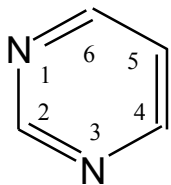
Кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра, и поэтому применяется как противокашлевое средство.

Этилморфина гидрохлорид – болеутоляющее средство, обладает местным анестезирующим действием; применяют в глазной практике при операциях.

Морфин вызывает болезненное привыкание и пристрастие (наркомания), ведущее к физической и моральной деградации, а также имеет многостороннее побочное действие: угнетение дыхания, действие на кишечник и др. Это обуславливает стремление к замене морфина синтетическими анальгетиками, лишёнными в той или иной степени указанных недостатков.

Кодеин, хотя и обладает менее выраженным наркотическим действием, но при длительном применении к нему также наступают привыкание и пристрастие.

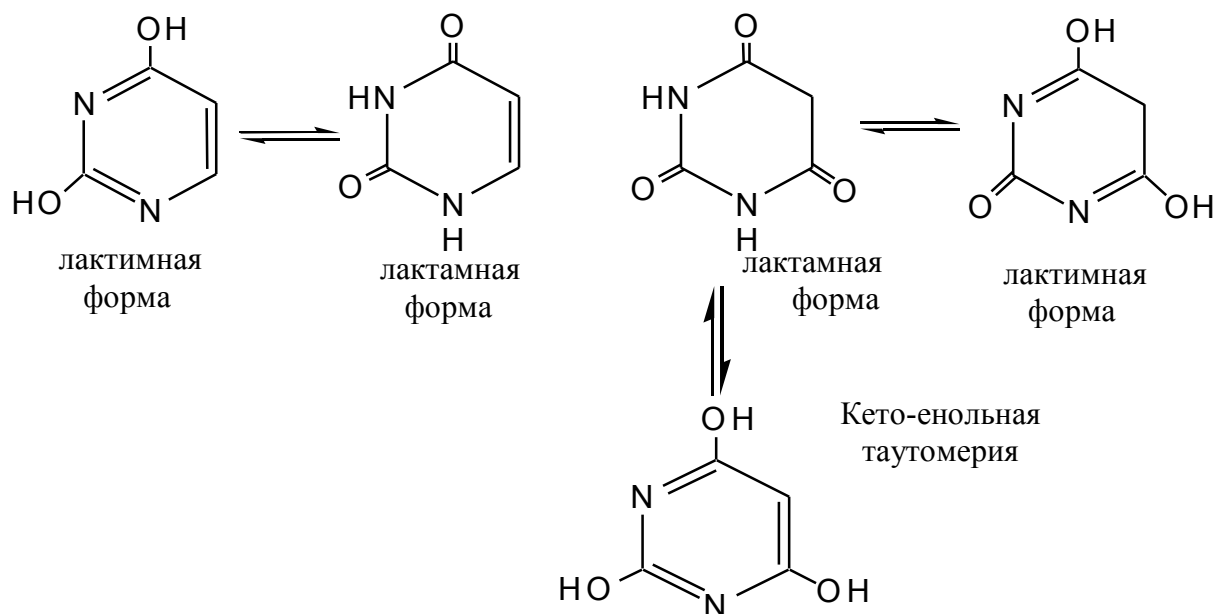
## 2.16. Производные пириимидина



Пириимидин – шестичленный гетероцикл, содержащий четыре атома углерода и два атома азота в положениях 1 и 3. Все атомы кольца находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, что обуславливает плоское строение пириимидинового кольца, которое в сочетании с сопряженной кольцевой системой из 6  $\pi$ -электронов обеспечивает его высокую ароматичность.

Распределение электронной плотности в пириимидине неравномерно. Введение второго атома азота в шестичленное кольцо приводит к снижению основности гетероцикла:  $pK_a$  пиридина равно 5,2, а  $pK_a$  пириимидина – 1,3.

Гидроксипириимидины склонны к таутомерным превращениям. Дигидроксипроизводные пириимидина в свободном состоянии находятся в оксоформе, но с повышением числа гидроксигрупп кислотность соединений повышается (например, барбитуровая кислота- 2,4,6-тригидроксипириимидин – более сильная кислота, чем уксусная).

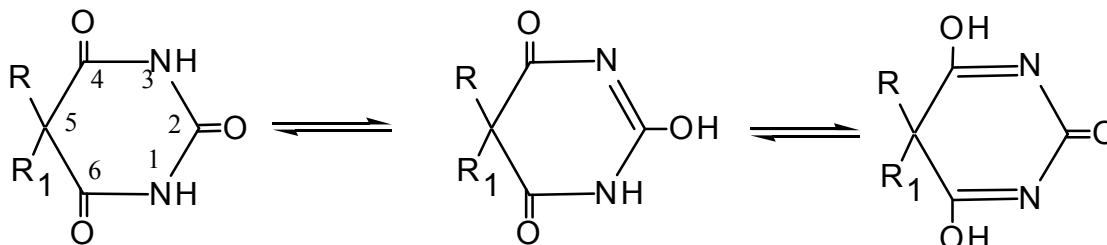


Из синтетических производных пириимидина в качестве лекарственных веществ наиболее широко применяют производные барбитуровой кислоты (пириимидин-2,4,6-триона) и урацила (пириимидин-2,4-диона):



## 2.16.1. Производные пиридин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты)

Барбитураты – производные барбитуровой кислоты, у которой атомы водорода метиленовой группы в положении 5 замещены на радикалы, поэтому для них характерна только имидо-имидольная или лактим-лактамина таутомерия, обуславливающая кислотный характер этих соединений:



**Barbital\*\***

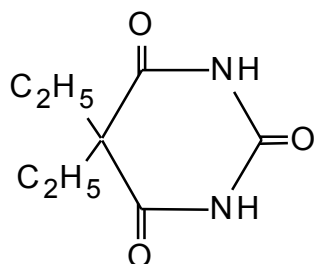
Барбитал

**Barbitalum**

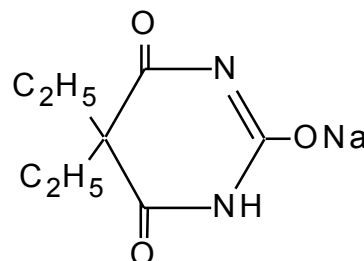
Веронал

**Barbitalum-natrium**

Барбитал-натрий Мединал



5,5-Диэтилбарбитуровая кислота



5,5-Диэтилбарбитурат натрия

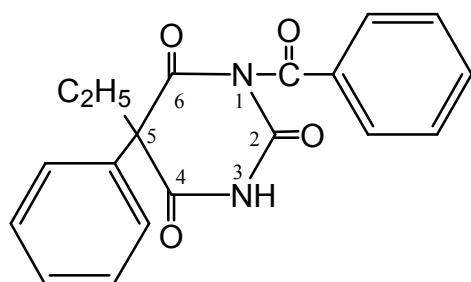
**Benzobarbital\*\* Benzonalum**

Бензонал Бензобарбитал

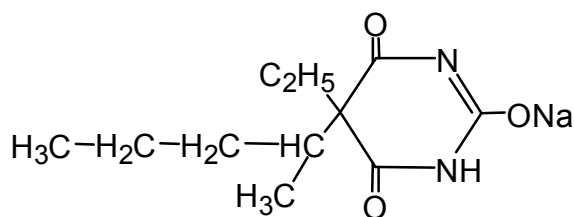
**Phentobarbital Monosodium\*\***

**Aethaminalum-natrium**

Этаминал-натрий Нембутал



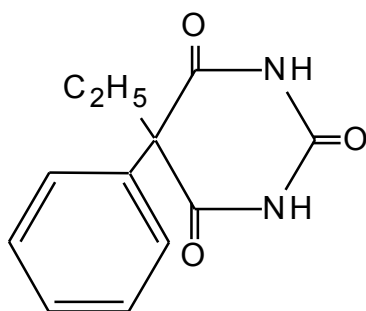
1-Бензоил-5-этил-5-фенил-2,4,6-пиридинтрион или  
1-Бензоил-5-этил-5-фенил барбитуровая кислота



5-Этил-5-(2-амил)-барбитурат натрия или Натриевая соль 5-этил-5-(1-метилбутил)-2,4,6-пиридинтриона

## Phenobarbital\*\* Phenobarbitalum

Фенобарбитал Люминал

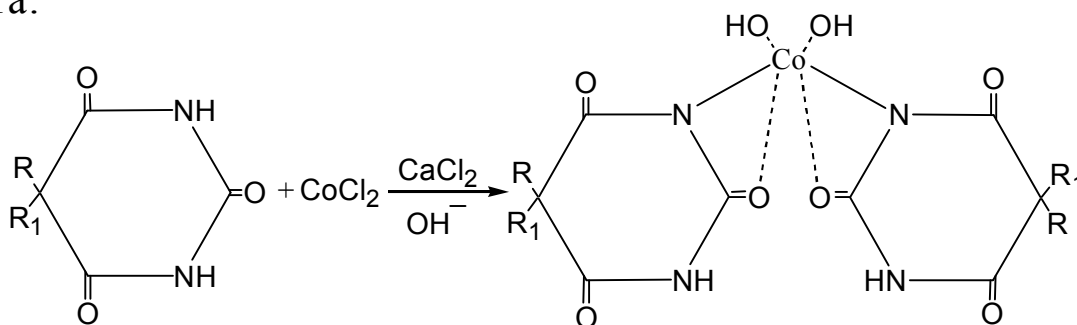


5-Этил-5-фенил-2,4,6-  
пиримидинтрион или  
5-Этил-5-фенилбарбитуровая  
кислота

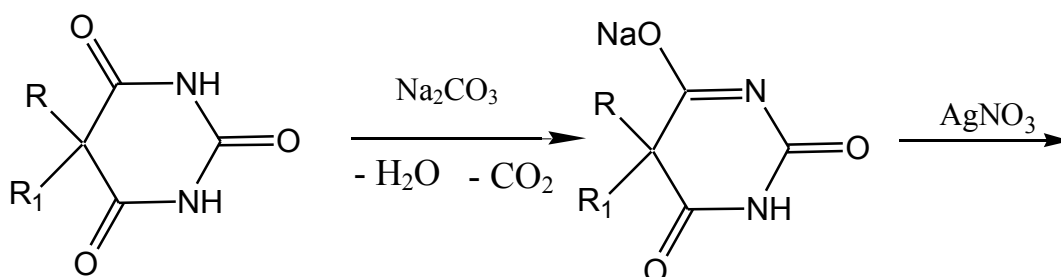
**Свойства.** Барбитураты – белые кристаллические порошки без запаха. Барбитураты-кислоты не растворимы в воде и растворимы в этаноле. Барбитураты-соли, в отличие от кислот, легко растворимы в воде и мало – в этаноле.

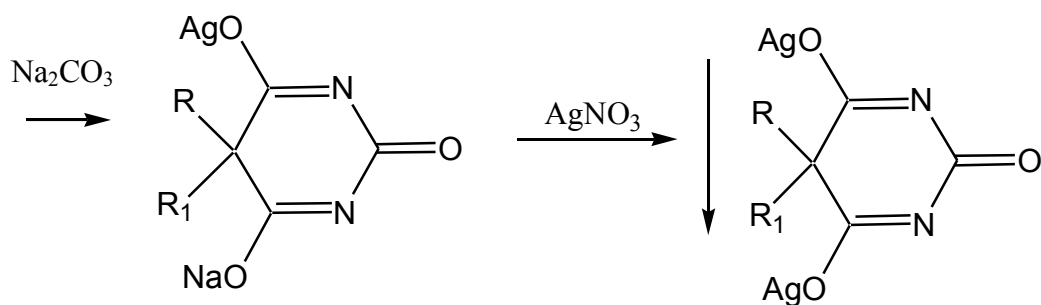
**Подлинность.** 1. Препараты, производные барбитуровой кислоты, диссоциируют как кислоты только в присутствии  $\text{OH}^-$  ионов и проявляют свойства одноосновных кислот, поэтому образуют соли с едкими щелочами и солями тяжелых металлов (Co, Ag, Hg).

1.1. Все барбитураты с солями кобальта в присутствии кальция хлорида образуют комплексные соли сине-фиолетового цвета:



1.2. Барбитураты в карбонатно-гидрокарбонатной среде образуют с солями серебра однозамещенные растворимые и двухзамещенные нерастворимые серебряные соли.

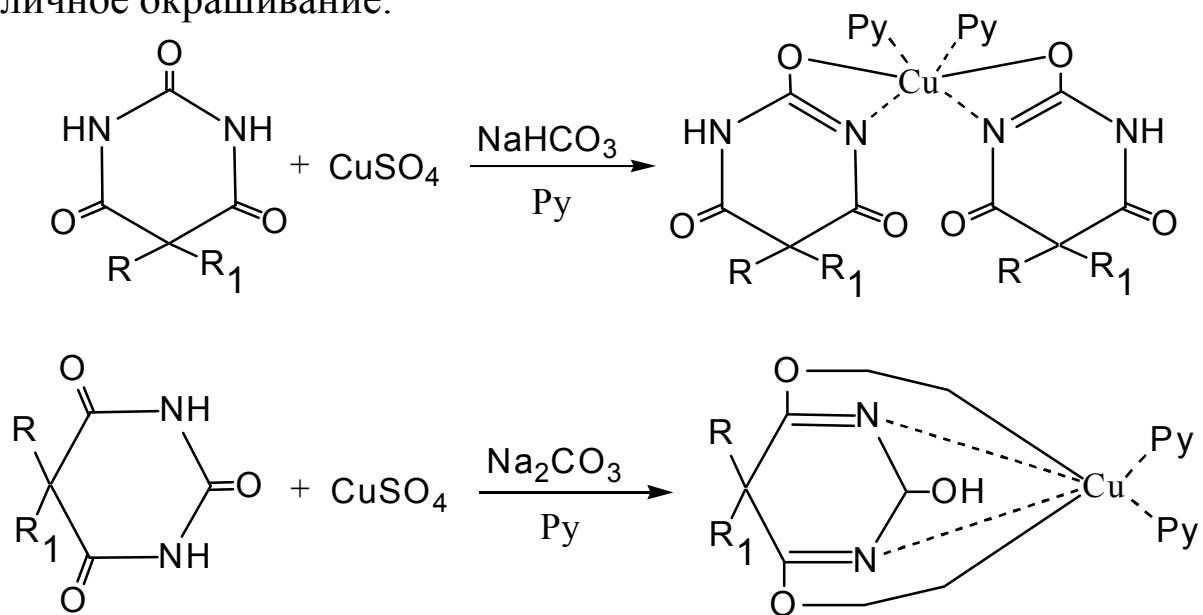




Эту реакцию используют для количественного определения барбитуратов.

Бензонал с нитратом серебра образует только однозамещенные соли, так как атом водорода в положении 1 замещен на радикал.

1.3. Соли меди (II) в присутствии веществ основного характера (пиридин, карбонат или гидрокарбонат натрия) образуют одно- и двузамещенные комплексные соли барбитуратов, имеющие различное окрашивание:



Барбитал и барбитал-натрий – синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета.

Бензонал – серо-голубое окрашивание, переходящее в сиреневое.

Фенобарбитал – осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии.

2. Все барбитураты при сплавлении с натрия гидроксидом разлагаются с образованием солей диалкилпроизводных уксусной кислоты, аммиака и натрия карбоната.

3. Реакции на пиримидиновый цикл:

а) при взаимодействии с концентрированной серной кислотой и раствором калия дихромата появляется стойкое зеленое окрашивание.

б) при нагревании с реактивом Манделина появляется травянисто-зеленое окрашивание, переходящее в голубое.

в) при сплавлении с резорцином и концентрированной серной кислотой, последующем охлаждении и подщелачивании раствором натрия гидроксида появляется зеленая флуоресценция.

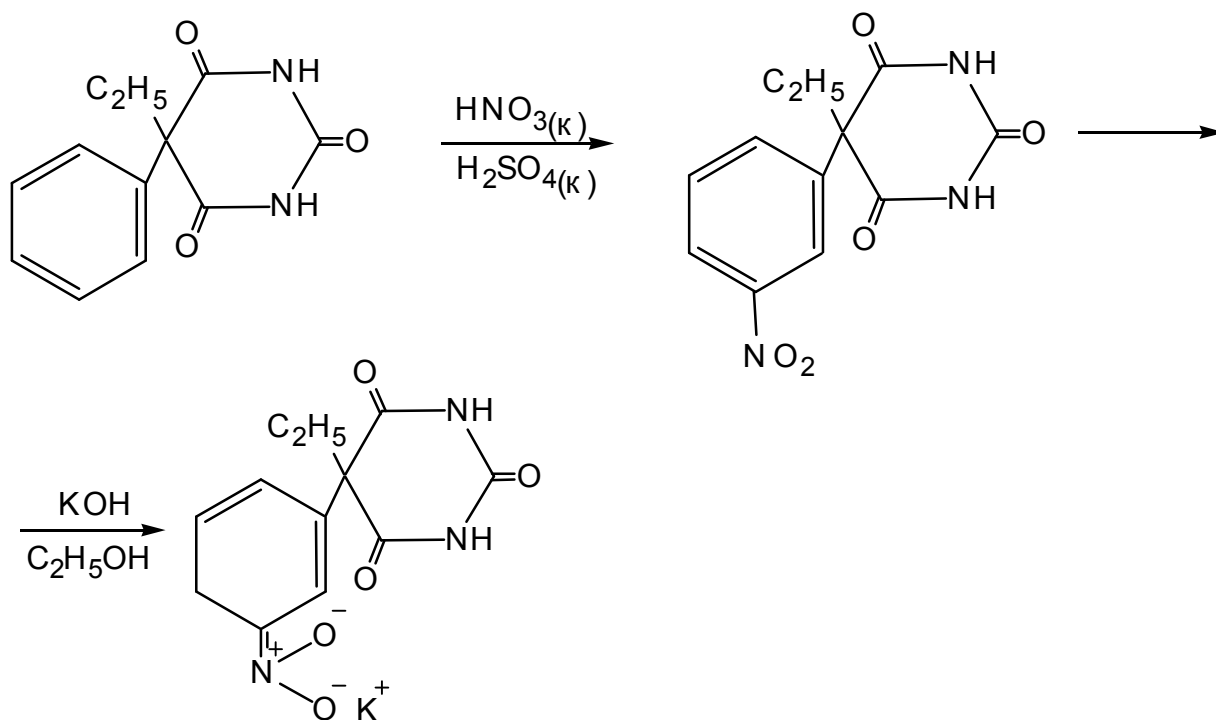
г) мурексидная проба: при нагревании препаратов с пергидролем и HCl в присутствии аммония хлорида, с последующим прибавлением раствора аммиака появляется пурпуровое окрашивание.

4. Реакции отличия барбитуратов друг от друга – реакции конденсации с формальдегидом или с раствором парадиметиламинобензальдегида (пара-ДМАБА) в концентрированной серной кислоте; получают различно окрашенные соединения.

5. Специфические реакции (на функциональные группы):

5.1. На фенильный радикал (фенобарбитал и бензонал).

а) При взаимодействии с концентрированной  $\text{HNO}_3$  образуется м-нитросоединение, окрашенное в желтый цвет, переходящий в фиолетовый при добавлении этанольного раствора калия гидроксида

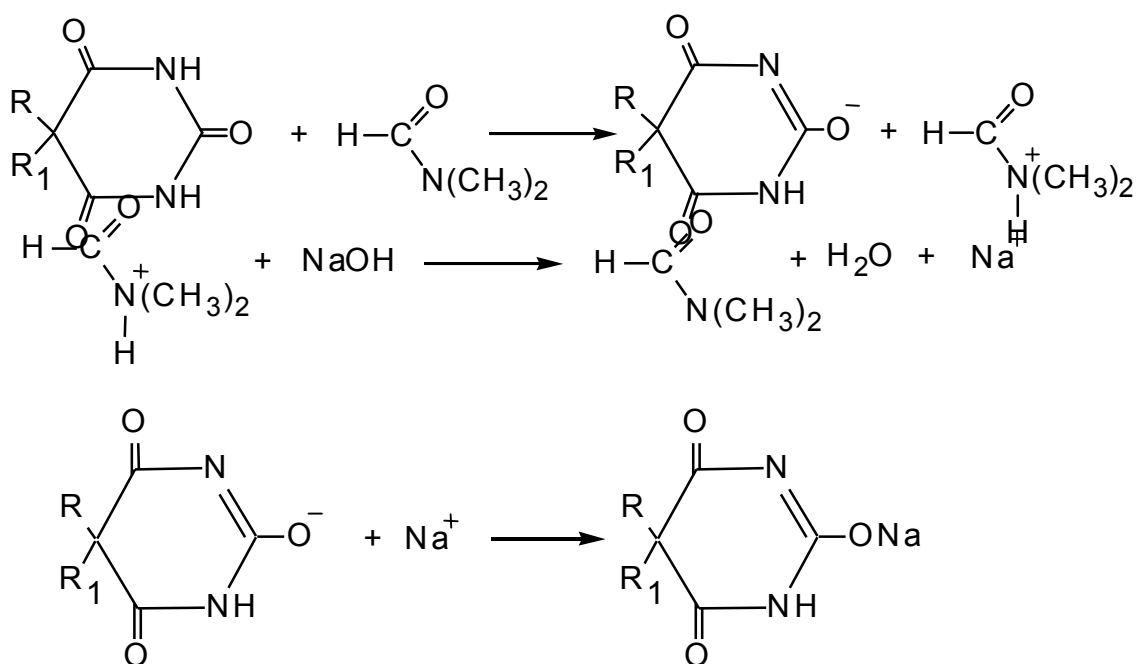


в) При нагревании на водяной бане с натрия нитритом и разведенной  $H_2SO_4$  появляется оранжево-желтое с коричневым оттенком окрашивание.

### 5.2. На бензоат-ион (бензонал).

Препарат взбалтывают с раствором натрия гидроксида и фильтруют. Бензоат-ион образует с раствором железа (III) хлорида розовато-желтый осадок.

**Количественное определение.** 1. Барбитураты кислоты определяют методом нейтрализации в среде диметилформамида (ДМФА), титрант – 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида в смеси бензола с метанолом, индикатор – раствор тимолового синего в ДМФА. Определение основано на том, что при растворении препарата в ДМФА, который имеет основные свойства, препарат отдает протон основанию, тем самым усиливаются его кислотные свойства:



2. В водно-этанольной среде. Препарат растворяют в этаноле и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор – тимолфталейн или фенолфталейн).

3. Аргентометрический метод, основанный на образовании одно- и двузамещенных солей серебра (химизм см. ранее).

4. Барбитураты соли титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты (индикатор – метиловый-оранжевый).

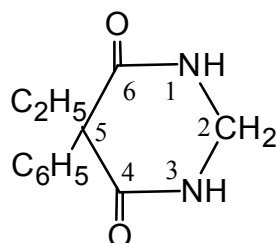
5. УФ-спектрофотометрия в области 239-240 нм (боратный буферный раствор с pH 10).

**Хранение.** В защищенном от света месте.

**Применение.** Как успокаивающие и снотворные средства; фенобарбитал и бензонал – противосудорожные средства; применяют при эпилепсии.

**Primidone\*\* Hexamidinum**

Гексамидин

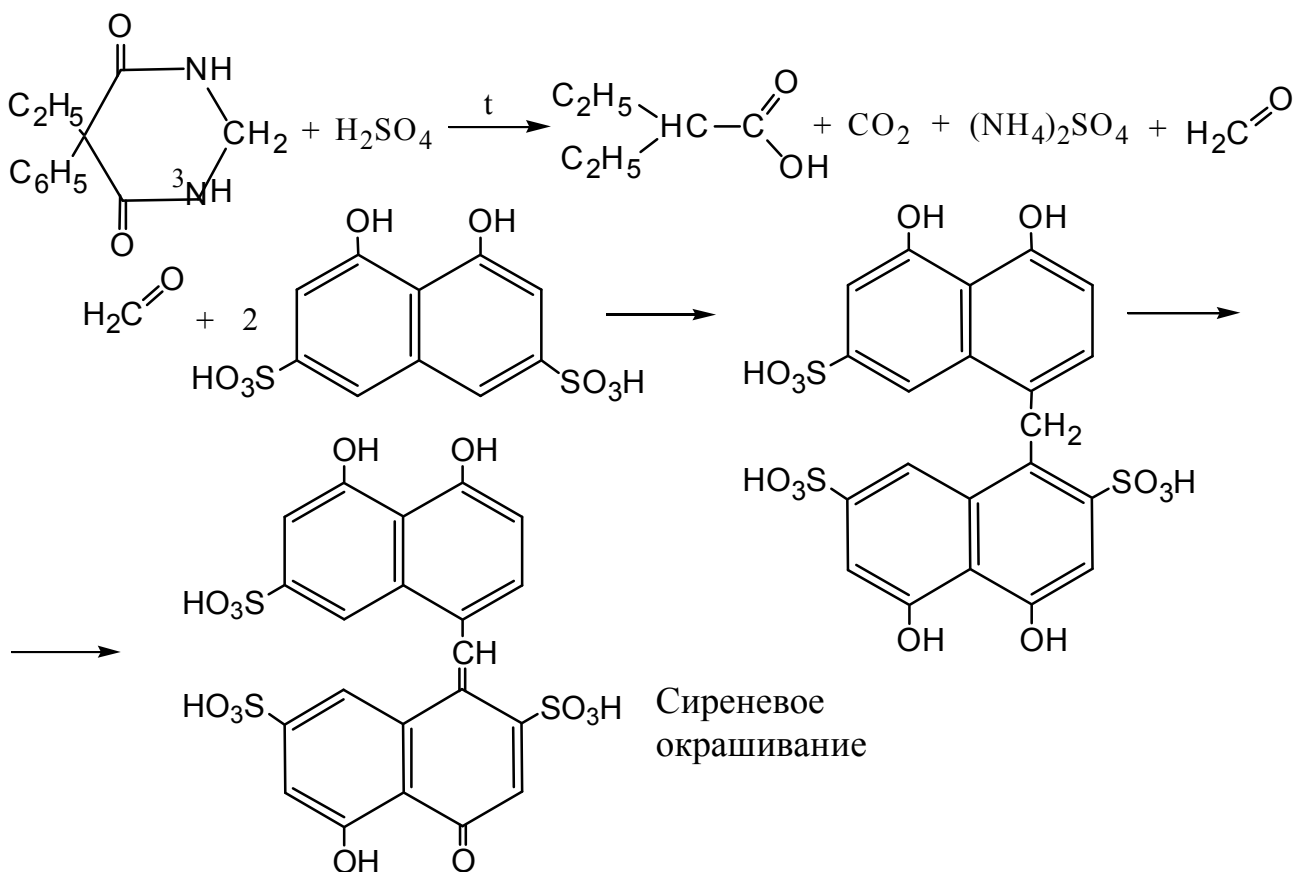


5-Этил-5-фенилгексагидро  
пиримидиндион-4,6

Гексамидин содержит метиленовую группу вместо карбонильной у фенобарбитала.

**Свойства.** Белый кристаллический порошок без запаха. Он практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле и ацетоне.

**Подлинность.** 1. Основная реакция отличия гексамидина – взаимодействие с концентрированной серной кислотой; при нагревании выделяется формальдегид, обнаруживаемый хромотроповой кислотой.



2. УФ-спектр этанольного раствора имеет три максимума поглощения – при 252 нм, 258 нм и 264 нм.

3. ИК-спектр примидона, снятый в дисках калия бромида, в области 4000–400 см<sup>-1</sup> должен полностью совпадать с рисунком спектра, прилагаемого к ФС.

**Чистота.** 1. Посторонние примеси (не более 2%) определяют методом ТСХ.

2. Остаточные органические растворители (изопропиловый спирт) определяют методом ГЖХ с пламенно-ионизационным детектором.

#### **Количественное определение.**

1. Так как в положении 2 находится метиленовая группа, то кислотные свойства у примидона (гексамидина) менее выражены, чем у производных барбитуровой кислоты, поэтому его определяют методом Кьельдаля.

2. УФ-спектрофотометрия спиртовых растворов в сравнении со стандартным образцом.

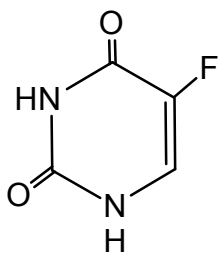
**Хранение.** По списку Б, в хорошо закупоренной таре, в сухом месте при комнатной температуре.

**Форма выпуска.** Таблетки по 0,125 и 0,25 г.

**Применение.** Подобно бензоналу примидон применяют как противосудорожное средство, но по сравнению с бензоналом он более токсичен, и поэтому препарат применяют только в клинических условиях.

### **2.16.2. Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)**

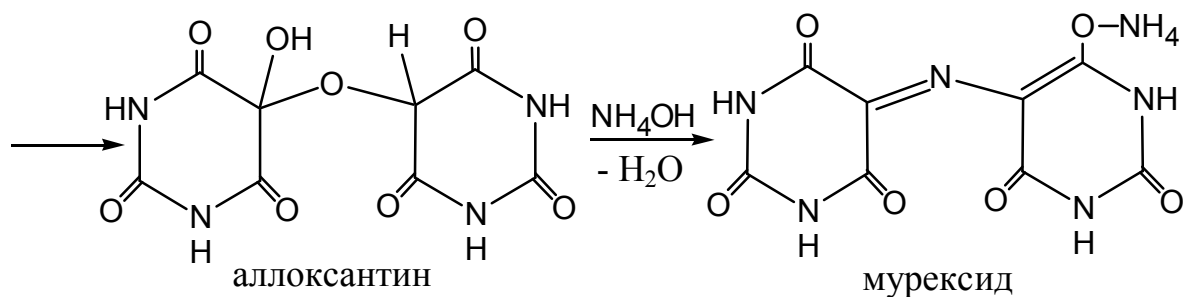
**Fluorouracil\*\* Phthoruracilum** Фторурацил



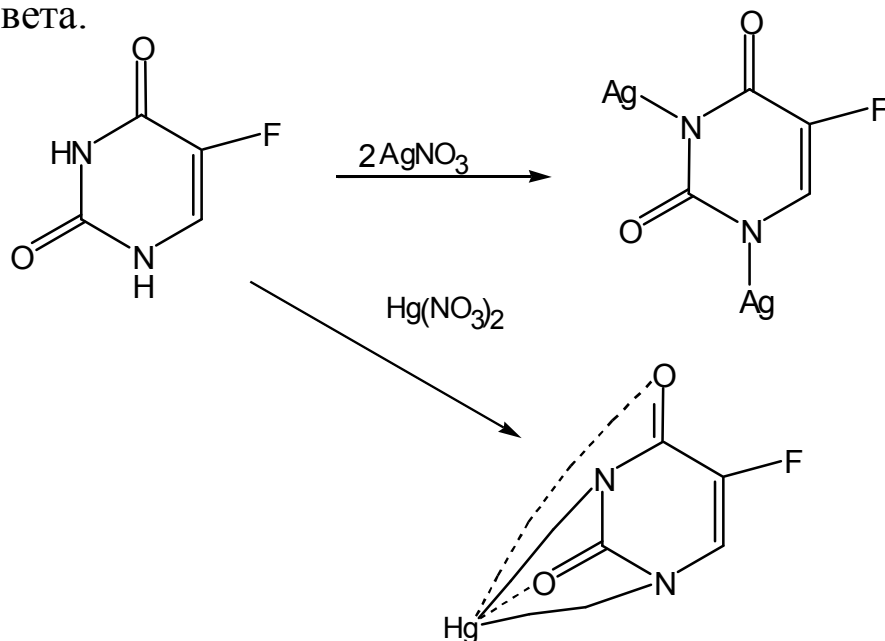
2,4-Диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-  
пиримидин-2,4-дион  
5-Фторурацил







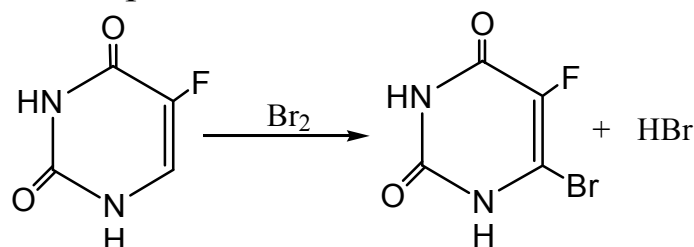
2. С солями серебра и ртути нитрата препараты образуют осадки белого цвета.



Эту реакцию используют также для количественного определения.

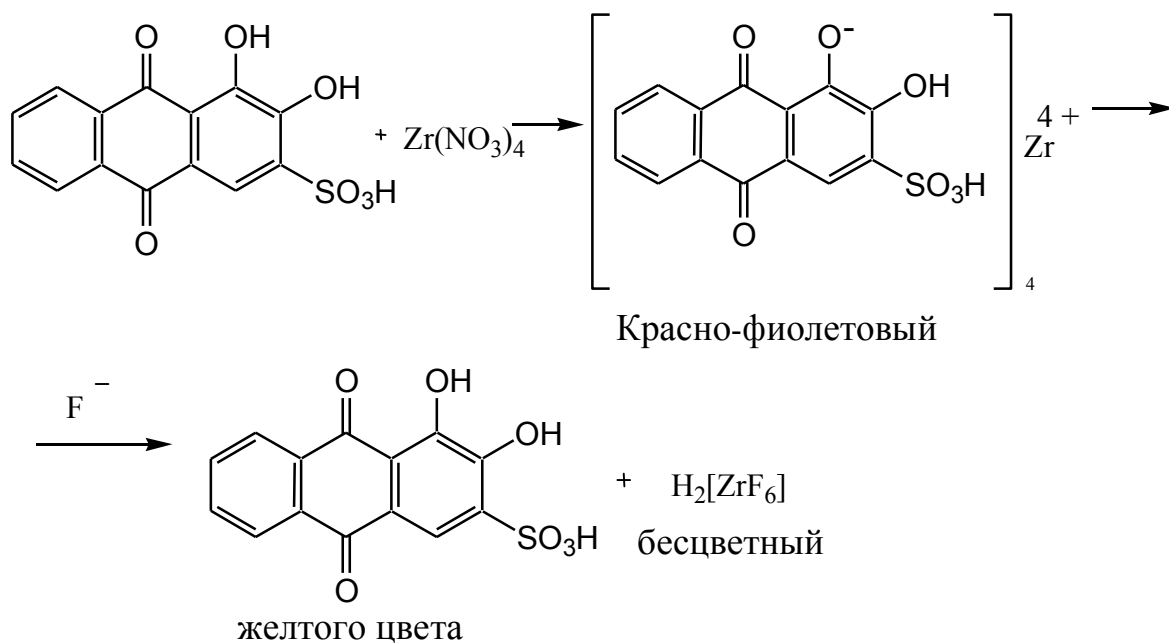
3. С раствором кобальта нитрата в присутствии аммиака препараты образуют осадки или растворы от розового до розово-фиолетового цвета.

4. Реакция электрофильного замещения (фторурацил) – обесцвечивание бромной воды.

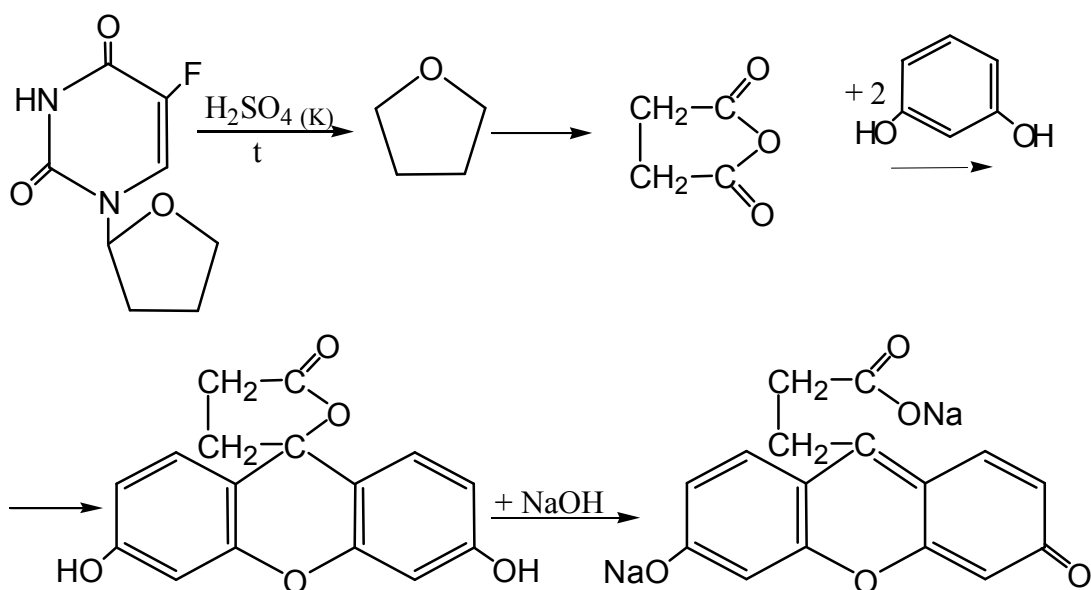


5. При нагревании с растворами едких щелочей выделяется аммиак, открываемый по запаху и по посинению красной лакмусовой бумажки или образованию индофенола, после добавления фенола и гипохлорита натрия.





10. При нагревании фторафура с кислотой серной концентрированной происходит отщепление тетрагидрофурана, окисляющегося до янтарного ангидрида, который при нагревании с резорцином и последующем подщелачивании приобретает зеленую флуоресценцию.



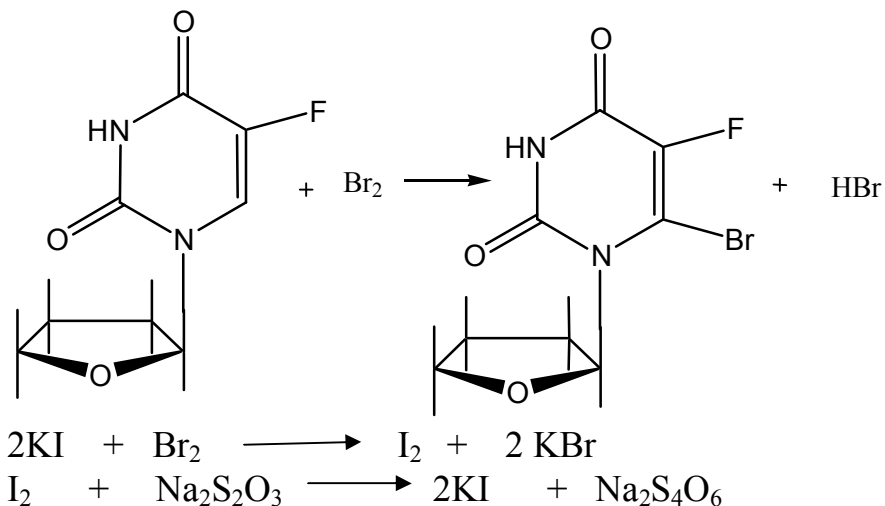
**Чистота.** 1. Чистоту фторурацила и тегафура определяют методом ТСХ на пластинках «Силуфол». Фторурацил не должен содержать примесей промежуточных продуктов синтеза: метилтиофторурацила и тиофторурацила, а тегафур должен быть свободным от 5-фторурацила и других посторонних примесей.

2. Методом ВЭЖХ во фторурациле обнаруживают примесь урацила (не более 0,16%).

## Количественное определение.

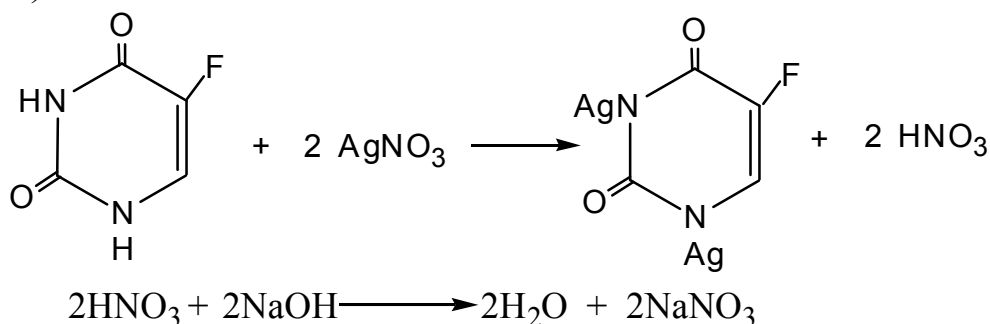
1. Бромато-йодиметрический метод. К раствору препарата прибавляют бромат-бромидную смесь, а избыток брома определяют йодиметрически.

Химизм приведен на примере тегафура:



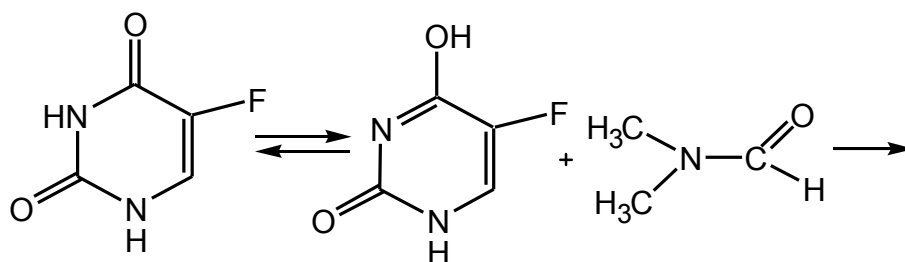
2. Метод косвенной нейтрализации.

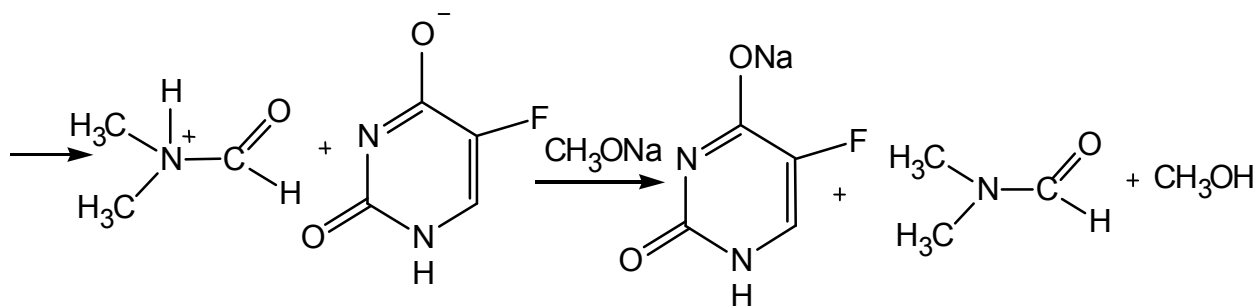
К раствору препарата прибавляют избыток 0,1 моль/л раствора серебра нитрата; образуется двусеребряная соль, и выделяется эквивалентное количество азотной кислоты, которую оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор – феноловый красный).



3. Метод кислотно-основного титрования в среде диметилформамаида: титрант 0,1 моль/л раствор натрия метилата, индикатор – тимоловый синий.

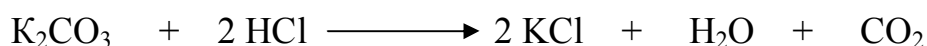
В случае фторурацила при титровании имеют место следующие реакции:





4. Количественное определение калия оротата проводят после предварительного прокаливания точной навески в платиновом тигле при температуре 600°C до получения белого осадка калия карбоната, который растворяют в воде и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной (индикатор метиловый оранжевый).

5. УФ-спектрофотометрия при длинах волн максимума поглощения препаратов.



**Хранение.** В банках темного стекла, в защищенном от света месте, так как на свету под влиянием УФ-лучей они легко окисляются, при этом становятся более токсичными.

Фторурацил и фторафур хранят по списку А.

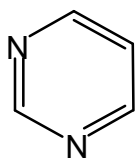
**Форма выпуска.** Фторурацил и фторафур выпускают в ампулах в виде 5% и 4% растворов соответственно.

**Применение.** Калия оротат обладает анаболическим действием, его применяют при нарушениях белкового обмена, при заболеваниях печени.

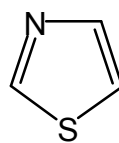
Фторурацил и фторафур оказывают цитостатическое (противоопухолевое) действие, применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта.

## 2.17. Производные пиримидино-тиазола

Основу химической структуры тиаминя составляют два гетероцикла – пиримидин и тиазол:



пиримидин



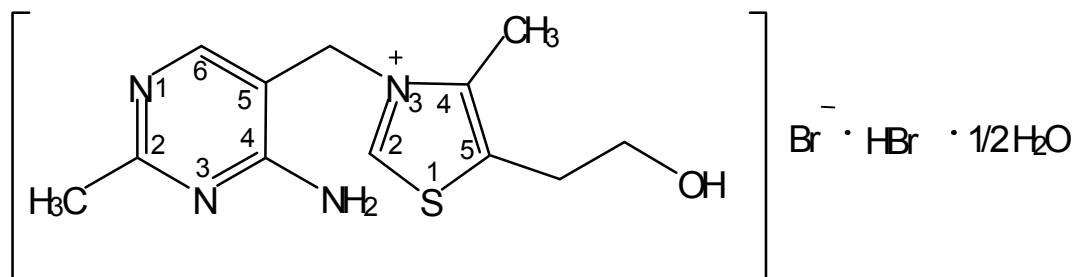
тиазол

Они связаны между собой в молекуле метиленовой группой, поэтому тиамин относят к пиримидино-тиазоловым витаминам. Тиамин был выделен в 1912 г. Казимиром Функом.

Тиамин содержится в дрожжах, в зародышах и в оболочках семян злаковых культур (пшеницы, овса, гречихи, кукурузы), а также в орехах, арахисе. Эти продукты могут служить источниками получения тиамин. Однако процесс извлечения сложен, а выход очень мал. Так, из 1 тонны дрожжей можно получить только 0,25 г тиамин, поэтому его получают синтетическим путем.

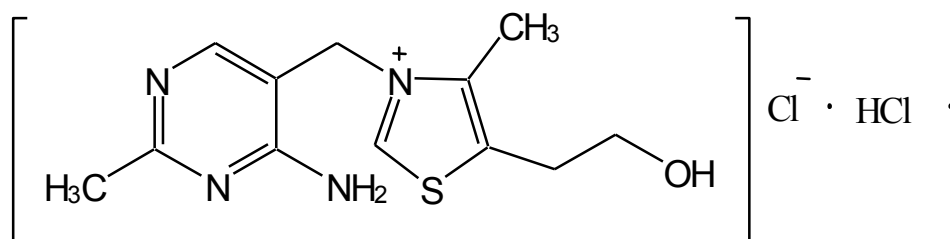
В медицинской практике применяют тиамин в виде солей: тиамин бромид и тиамин хлорид.

**Thiamine Bromide\*\* Thiamini bromidum** Тиамин бромид



3-[4-Амино-2-метил-5-(пиримидинил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-тиазолий бромид гидробромид полугидрат

**Thiamine Chloride\*\* Thiamini chloridum** Тиамин хлорид



3-[4-Амино-2-метил-5-(пиримидинил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-тиазолий хлорид гидрохлорид

В организме витамин В<sub>1</sub> фосфорилируется и превращается в кокарбоксилазу.

**Свойства.** Тиамин бромид и тиамин хлорид практически идентичны по физическим свойствам. Это белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества со слабым характерным запахом, напоминающим запах дрожжей. Тиамин хлорид отличается несколько более высокой гигроскопичностью. Препараты легко растворимы в воде, мало – в этаноле и практически не растворимы в эфире и хлороформе. Они являются четвертичными аммониевыми солями. Водные растворы (5–6%) имеют кислую реакцию – рН 2,7–3,4.

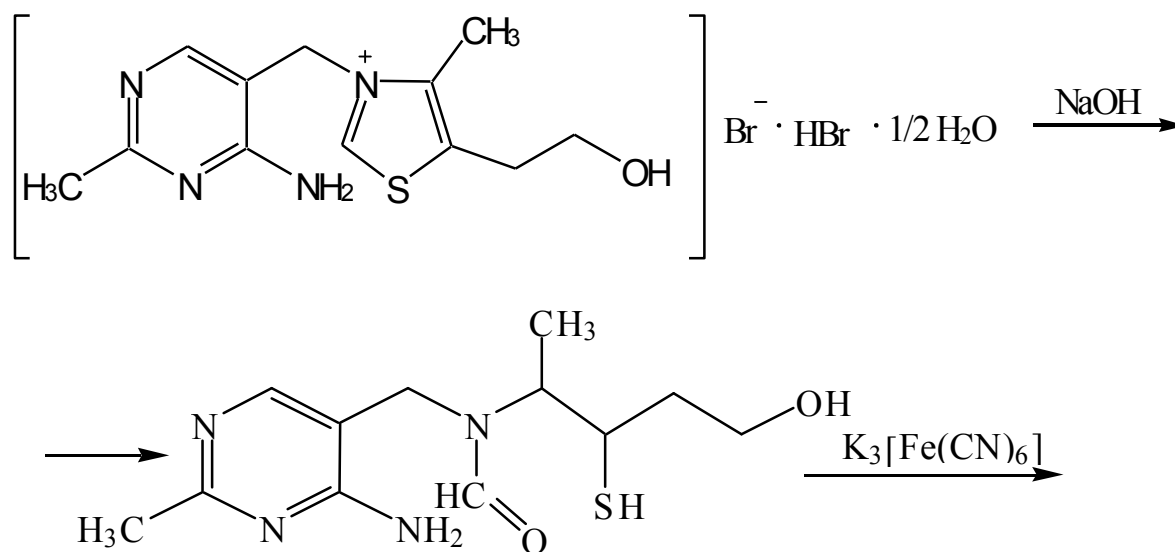
**Подлинность.**

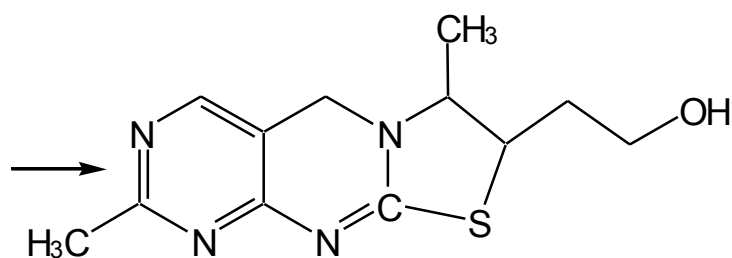
1. ИК-спектр тиамин хлорида в таблетке из бромида калия в области 4000-700 см<sup>-1</sup> должен полностью совпадать с рисунком спектра, прилагаемым к ФС.

2. УФ-спектр 0,0015%-ного раствора тиамин бромида в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты в области 220-280 нм имеет один максимум поглощения при 246 нм.

3. Специфической реакцией на тиамин является тиохромная проба – реакция, основанная на окислении тиамин в щелочной среде K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]. Тиохром из водных растворов извлекают бутиловым или изоамиловым спиртом. Полученные спиртовые растворы при ультрафиолетовом облучении (365 нм) имеют характерную синюю флуоресценцию, которая исчезает при подкислении и вновь возникает при подщелачивании.

Эту реакцию можно использовать для количественного флуориметрического определения тиамин.





4. Препараты дают осадки с общими осадительными реактивами на алкалоиды (кремниевольфрамовой, фосфорновольфрамовой, пикриновой, пикролоновой кислотами и др.).

5. Как и другие третичные амины, тиамин при нагревании на водяной бане с уксусным ангидридом и лимонной кислотой приобретает красное окрашивание.

6. При сплавлении с кристаллическим натрием гидроксидом тиамин разрушается с образованием сульфидов, которые легко обнаружить с помощью раствора натрия нитропруссид (красно-фиолетовое окрашивание).

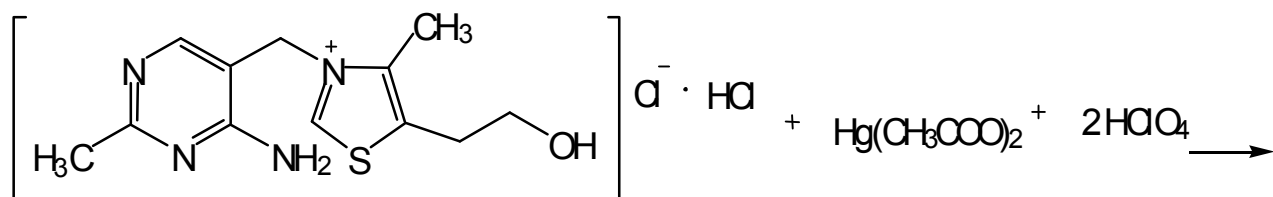


7. Препараты тиамин дают реакции на бромиды и хлориды. Реакция образования свободного брома под действием хлорамина в хлороводородной кислоте (желто-бурое окрашивание хлороформного слоя) рекомендована ГФ для отличия тиамин бромид от тиамин хлорида.

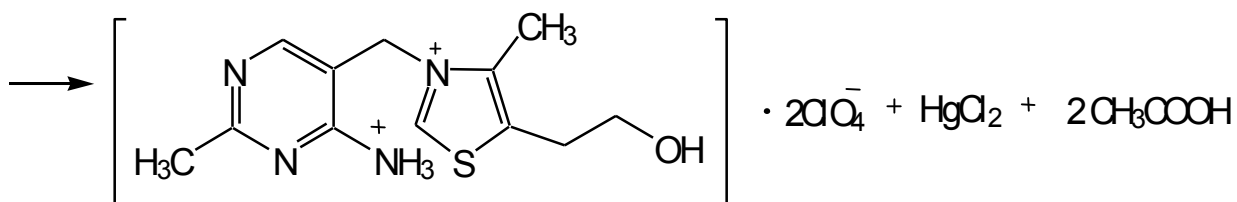
### Количественное определение

1. Гравиметрический метод определения тиамин бромид и тиамин хлорида на основе реакции осаждения раствором кремневольфрамовой кислоты.

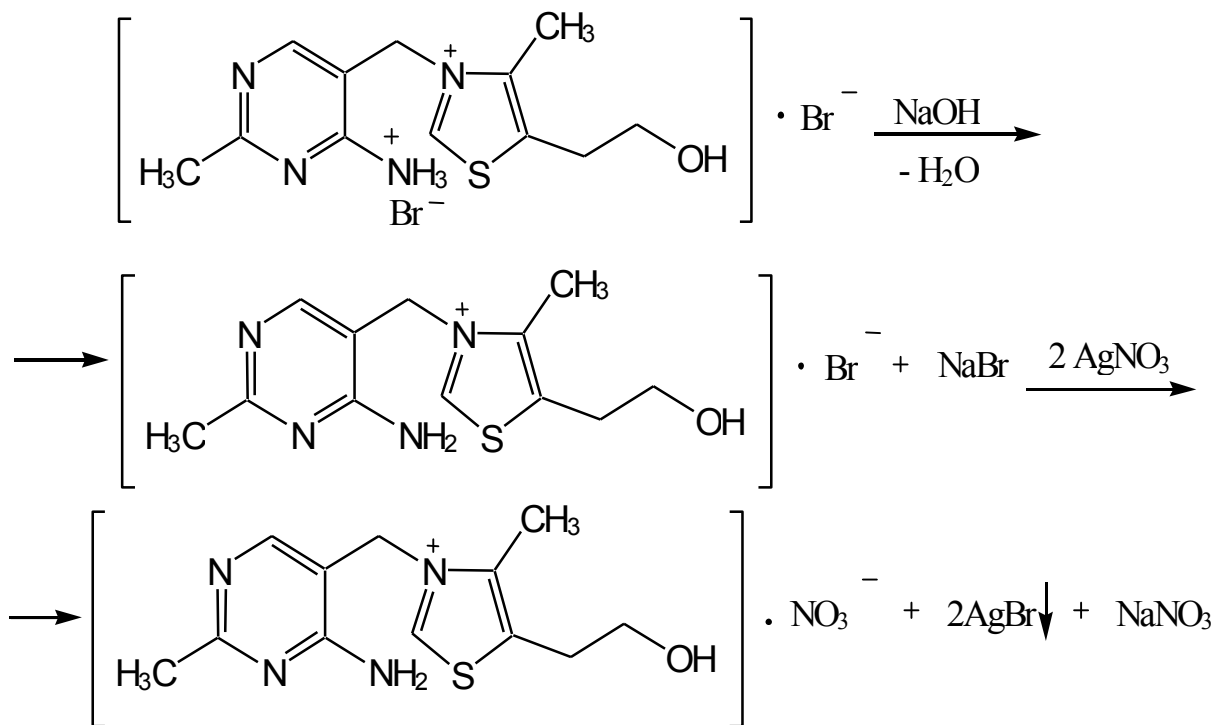
2. Для определения тиамин хлорида применяют метод неводного титрования. В качестве растворителя используют смесь муравьиной и безводной уксусной кислот (5:65), титрантом служит 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты. Титруют в присутствии ртути (II) ацетата потенциометрически.







3. Тиамин бромид количественно определяют в водной среде способом, основанным на нейтрализации гидробромида с последующим аргентометрическим титрованием суммы бромид-ионов:



4. Наиболее широко применяют алкалиметрический метод определения тиамин хлорида и тиамин бромид с использованием индикаторов бромтимолового синего или фенолфталеина.

**Хранение.** Тиамин бромид и тиамин хлорид хранят в герметически закрытой таре, предохраняющей от действия света, без контакта с металлами, так как тиамин очень лабилен и легко инактивируется под действием окислителей (кислород воздуха окисляет его до тиохрома и тиаминдисульфида), восстановителей (примеси тяжелых металлов восстанавливают до неактивного дигидротиамин), температуры и щелочной среды (рН больше 4.0)

Поэтому для стабилизации используют цистеин, гистидин, тиомочевину, пропилгаллат, этилендиаминтетрауксусную кислоту.

**Применение.** При нарушении функций нервной системы для лечения гипо- и авитаминоза, язвенной болезни желудка и

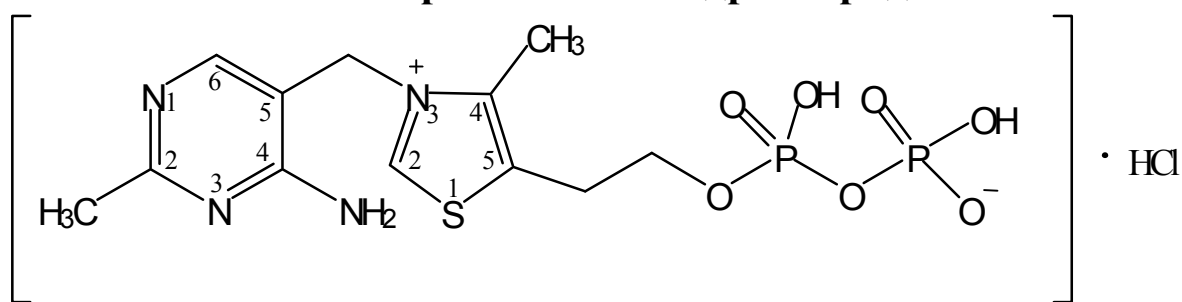
двенадцатиперстной кишки, заболеваниях печени, атонии кишечника, экземе, псориазе.

### Фосфорные эфиры тиамин

Наличие спиртового гидроксила в молекуле тиамин позволяет синтезировать его моно-, ди- и трифосфорные эфиры, в виде которых он фосфорилируется в печени. Некоторые из этих эфиров, например тиамин дифосфат (кокарбоксилаза), выделены из дрожжей в 1937 г. и идентифицированы Ломаном и Шустером.

В медицинской практике применяют кокарбоксилазы гидрохлорид.

### Coccarboxylase Hydrochloride\*\* Кокарбоксилазы гидрохлорид



3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)-метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-тиазолио-О-дифосфоната гидрохлорид

**Свойства.** Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, легко растворим в воде, но практически не растворим в этаноле.

**Подлинность.** 1. УФ-спектр водного 0,002%-ного раствора кокарбоксилазы гидрохлорида имеет один максимум поглощения при 246 нм и плечо в интервале 255-268 нм.

2. Наличие фрагмента тиамин в кокарбоксилазе обнаруживают по реакции образования тиохрома (см. тиамин бромид и тиамин хлорид).

3. Наличие хлорид-иона устанавливают реакцией с раствором серебра нитрата в среде азотной кислоты.

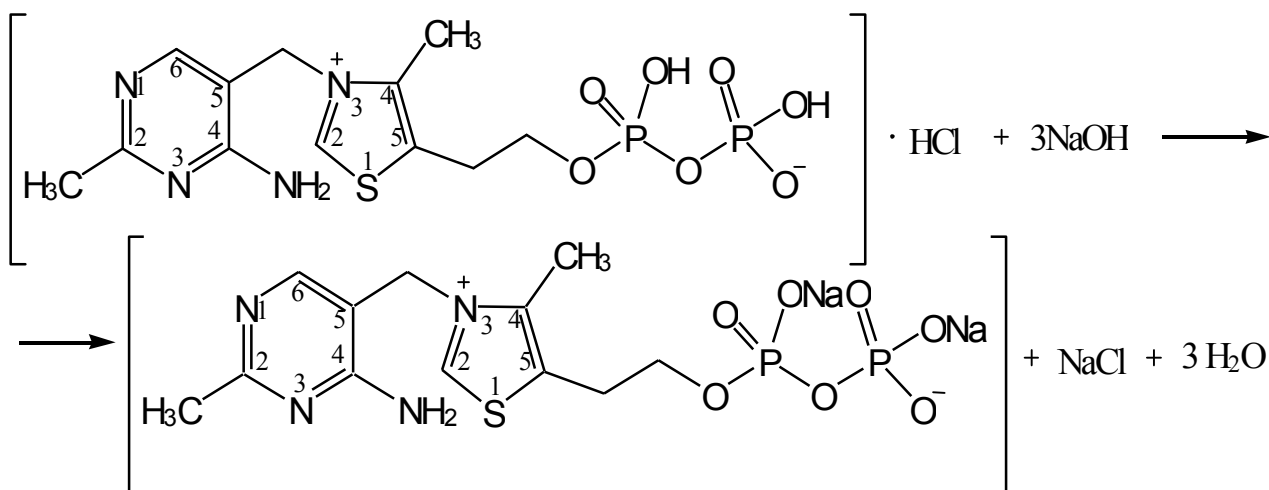
4. Для обнаружения органически связанного фосфора препарат гидролизуют кипячением в течение 5 мин в концентрированной азотной кислоте до образования фосфат-иона, который взаимодействует с раствором молибдата аммония с образованием желтого кристаллического осадка.

**Чистота.** Допускается наличие не более 1,5% фосфотиаминна (монофосфорного эфира тиаминна).

**Количественное определение.**

1. Метод нейтрализации путем титрования 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор тимолфталеин). Процесс титрования основан на химической реакции:

$$f_3 = 1/3$$



2. Определяют содержание фосфат-иона (не более 0,6%) фотометрическим методом на основе реакции с аммония молибдатом при длине волны 740 нм.

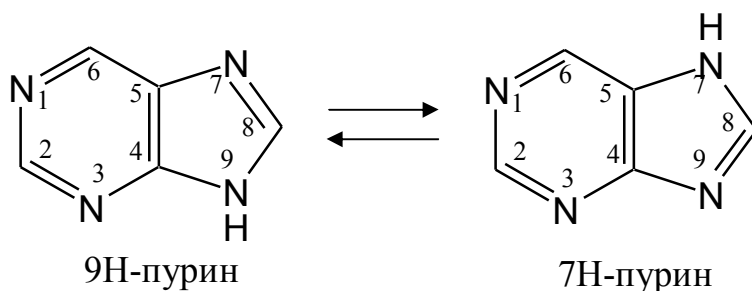
**Хранение.** По 0,05 г в ампулах, которые хранят в защищенном от света месте, при температуре не выше +5°C. Предельный срок хранения один год.

**Применение.** Кокарбоксилазу, являющуюся коферментом тиаминна, участвующую в важных процессах метаболизма, назначают внутримышечно и внутривенно по 0,05–0,1 г при нарушениях функции сердечно-сосудистой системы и коронарного кровообращения.

## 2.18. Производные пурина

Пурин – это конденсированная бициклическая система, состоящая из пиримидина и имидазола, названная так Э. Фишером в 1884 г.

Для пурина характерны две таутомерные формы



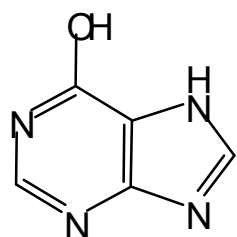
Пурин имеет плоское строение, а заместители в пуриновой системе выходят за пределы плоскости.

Пурин представляет собой растворимое в воде амфотерное соединение: с одной стороны, слабое основание ( $pK_a = 2,4$ ) и образует соли с кислотами, а, с другой стороны, благодаря наличию NH группы является слабой кислотой ( $pK_a = 8,9$ ) и образует соли с металлами.

Соединения этой группы имеют большое биологическое значение. Они содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также в виде гликозидов (нуклеозидов), фосфорилированных нуклеозидов (нуклеотидов) и нуклеиновых кислот.

### **Классификация лекарственных средств, производных пурина**

1. Производные гипоксантина (6-гидроксипурина) и тиогипоксантина (6-меркаптопурина): рибоксин, меркаптопурин, азатиоприн.

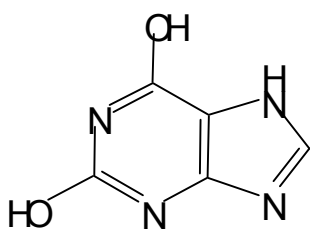


6-гидроксипурин



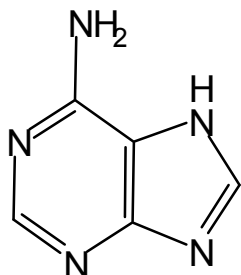
6-меркаптопурин

2. Производные ксантина (2,6-дигидроксипурина): кофеин, теобромин, теофиллин, их соли (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, ксантинола никотинат), пентоксифиллин,



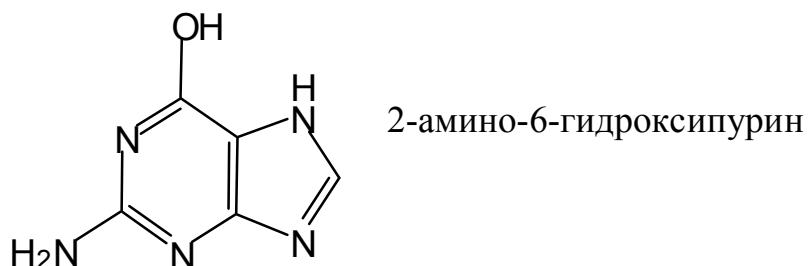
2,6-дигидроксипурин

3. Производные аденина (6-аминопурина): АТФ, фопурин.

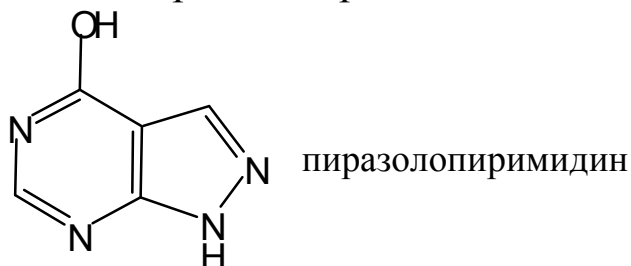


6-аминопурин

4. Производные гуанина (2-амино-6-гидроксипурина):  
ацикловир, ганцикловир.

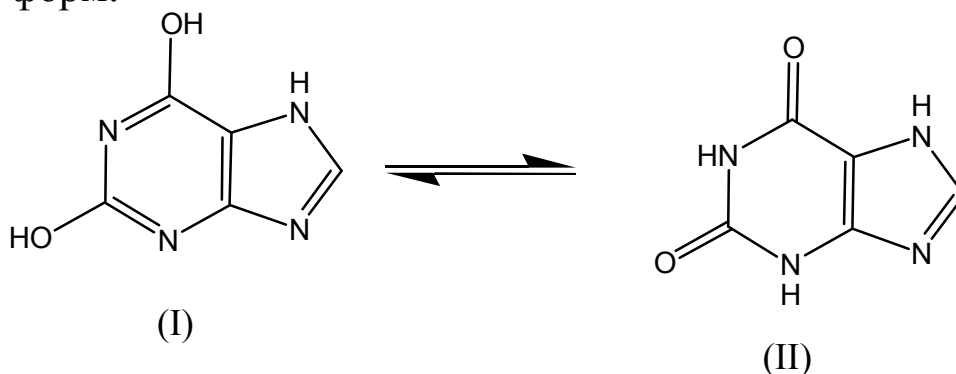


5. Производные пирозолопиримидина: аллопуринол.



### ***Производные ксантина***

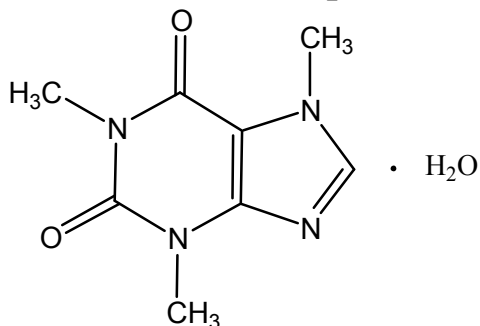
Ксантин может существовать в виде лактимной (I) и лактамной (II) 7-Н форм:



Кофеин впервые открыт Рунге в 1819 г. Он содержится в зернах кофе (*Coffea arabica L*) (до 2%), листьях чая (*Thea sinensis L*) (до 3%) и в других растениях. В небольших количествах в чае содержится теofilлин, который был открыт Косселем в 1889 г. Теобромин, впервые выделенный и изученный русским ученым А.А.Воскресенским в 1842 г., содержится в бобах какао (1,5 – 2%)

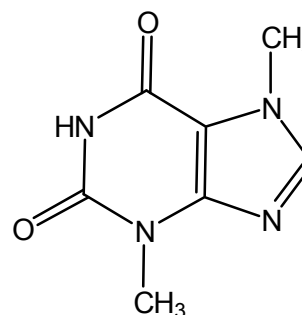
## 2.18.1. Пуриновые алкалоиды

**Coffeine\*** Кофеин



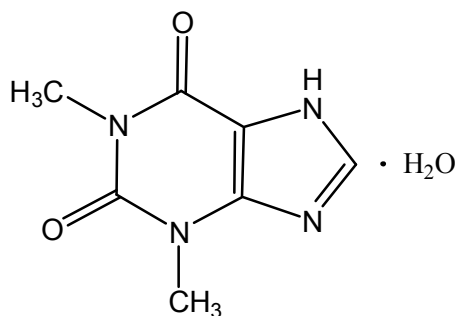
1,3,7-Триметилксантин

**Theobromine\*** Теобромин



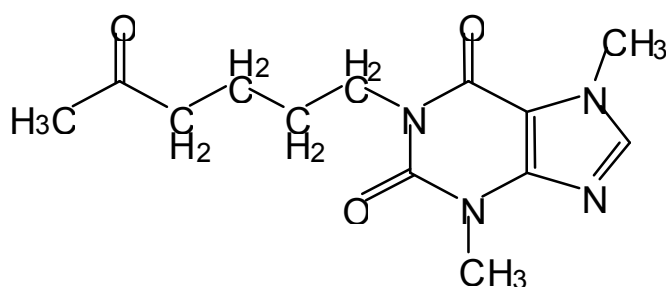
3,7-Диметилксантин

**Theophylline\*** Теофиллин



1,3-Диметилксантин

**Pentoxifylline\*\*** Пентоксифиллин  
Трентал Агапурин

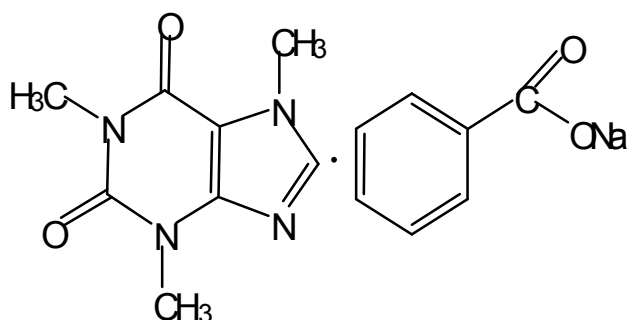


3,7-Дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1Н-пурин-2,6-дион

## Двойные соли пуриновых алкалоидов

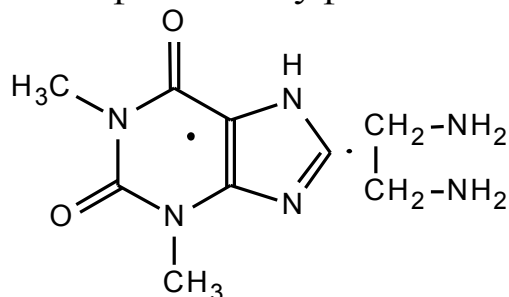
### Coffeine-benzoate Sodium

Кофеин-бензоат натрия



### Aminophylline\*

Аминофиллин Эуфиллин

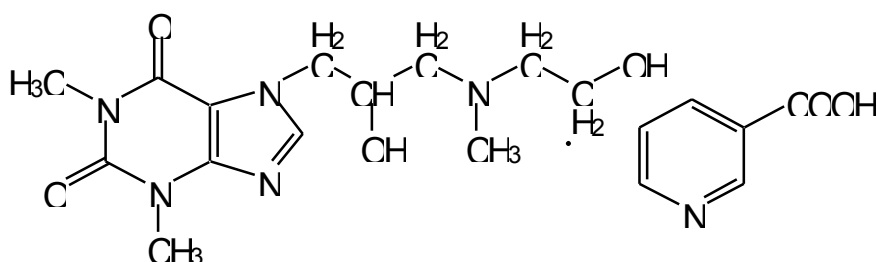


Теофиллин с

1,2-этилендиамином

### Xantinol Nicotinate\*\* Xantinoli nicotinas

Ксантинола никотинат Теоникол



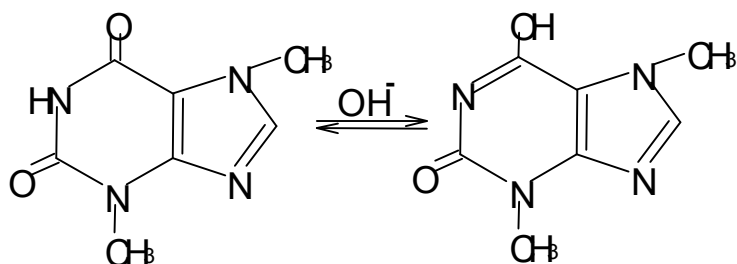
7-[2-Гидрокси-3-(N-метил-β-гидроксиэтиламино)-пропил]-теофиллина никотинат.

**Свойства.** Все препараты, производные ксантина являются белыми кристаллическими порошками без запаха. Кофеин на воздухе выветривается, при нагревании возгоняется. В холодной воде кофеин умеренно и медленно растворим (1:10), теофиллин мало растворим, а теобромин практически не растворим. В горячей воде кофеин и теофиллин легко растворимы, а теобромин мало растворим. Кофеин и пентоксифиллин (трентал) легко растворимы в хлороформе, в отличие от теофиллина и теобромина. Все препараты не растворимы в эфире. Теобромин и теофиллин растворимы в минеральных кислотах и щелочах. Препараты-соли легко растворимы в воде (кофеин-бензоат натрия, ксантинола никотинат, эуфиллин).

**Кислотно-основные свойства.** Амфотерные свойства теофиллина и теобромина объясняются тем, что у азота в положениях 2 (теобромин) и 7 (теофиллин) имеется подвижный атом водорода,

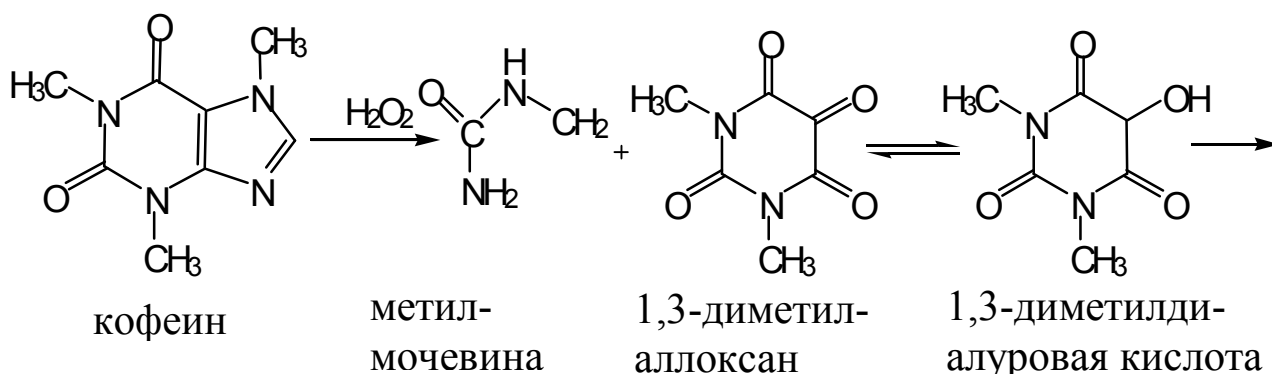
способный вступать в реакции со щелочами, а азот в положении 9, имеющий неподелённую пару электронов, обуславливает основной характер.

Кислотные свойства теобромина и теофиллина не одинаковы. У теобромина они обусловлены наличием атома водорода у азота в положении 1, находящегося между двумя карбонильными группами, где может происходить миграция водорода от азота к кислороду (рКа 10,55).

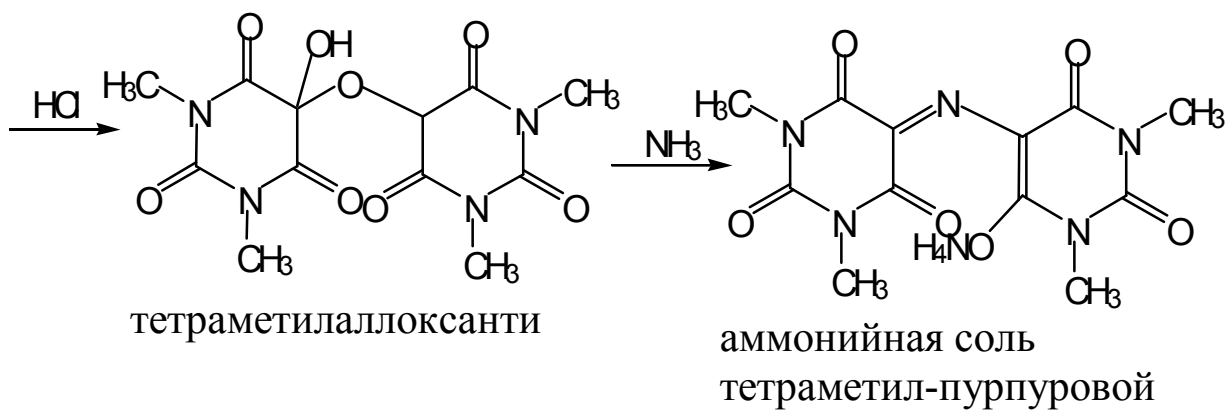


У теофиллина водород находится у азота в положении 7 имидазольного цикла, который сам обладает амфотерными свойствами, поэтому кислотный характер теофиллина более выражен (рКа 8,77).

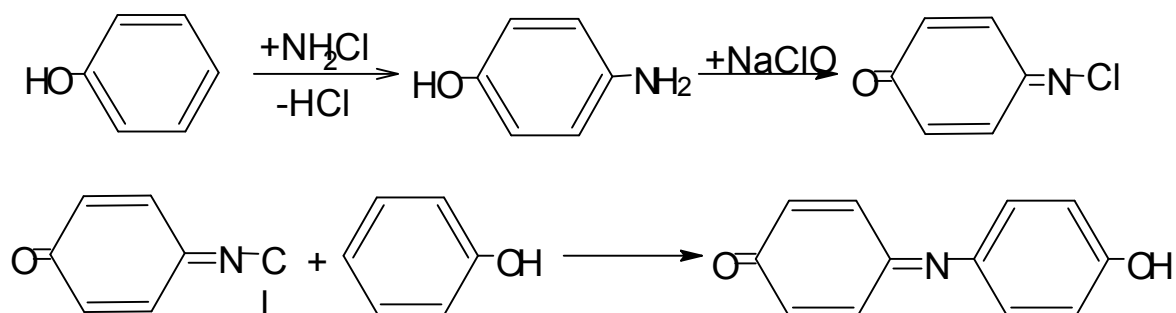
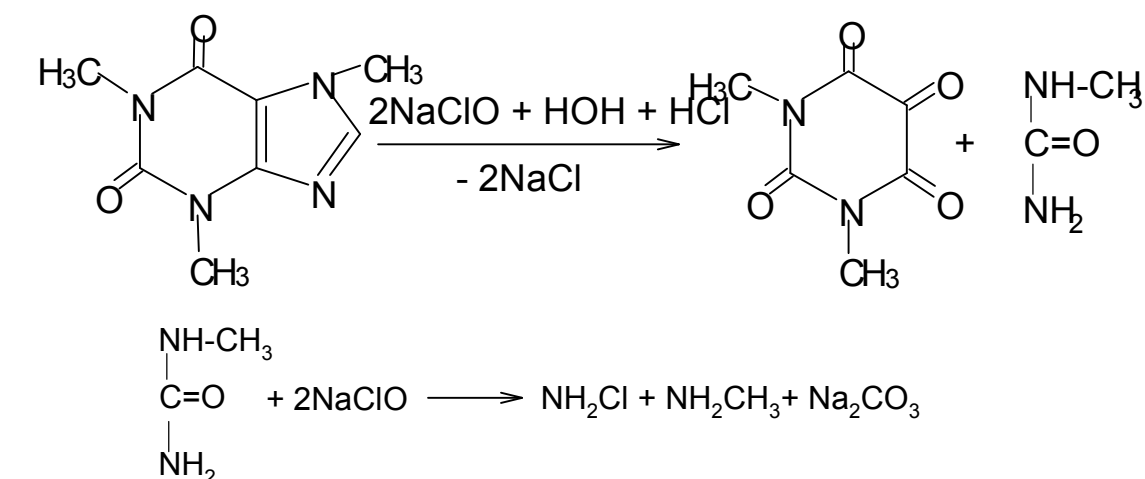
**Подлинность.** 1. Общая групповая реакция – мурексидная проба. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (водорода пероксидом, бромной водой, кислотой азотной) до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты, которые при взаимодействии между собой образуют метилированные производные аллоксантина. Под действием раствора аммиака соединение приобретает пурпурно-красное окрашивание (мурексид или аммонийная соль тетраметилпурпуровой кислоты).





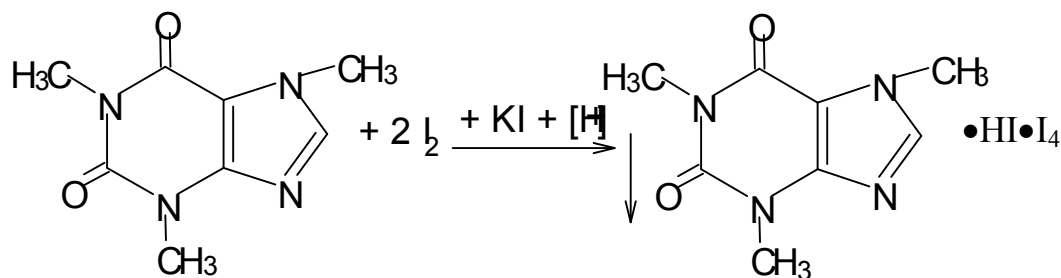


2. Фенолгипохлоритная реакция основана на окислении имидазольного цикла в слабокислой среде под действием гипохлорита натрия с образованием 1,3-диметилаллоксана и метилмочевины. Последняя при дальнейшем окислении образует аминоклорид, вступающий в реакцию с фенолом, в результате чего появляется синее окрашивание за счёт фенолиндофенола.



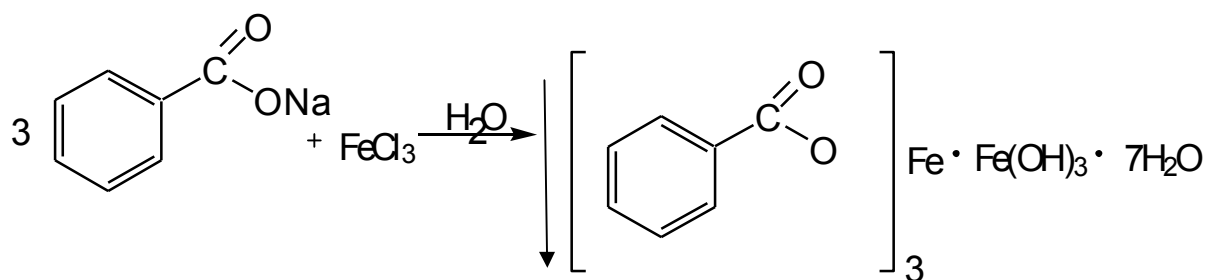
3. Производные ксантина, являющиеся третичными основаниями, можно идентифицировать с помощью общих осадительных реактивов на алкалоиды.

Кофеин и пентоксифиллин с 0,1% раствором танина образуют белые осадки танидов. С раствором йода в кислой среде образуют бурые осадки периодидов.

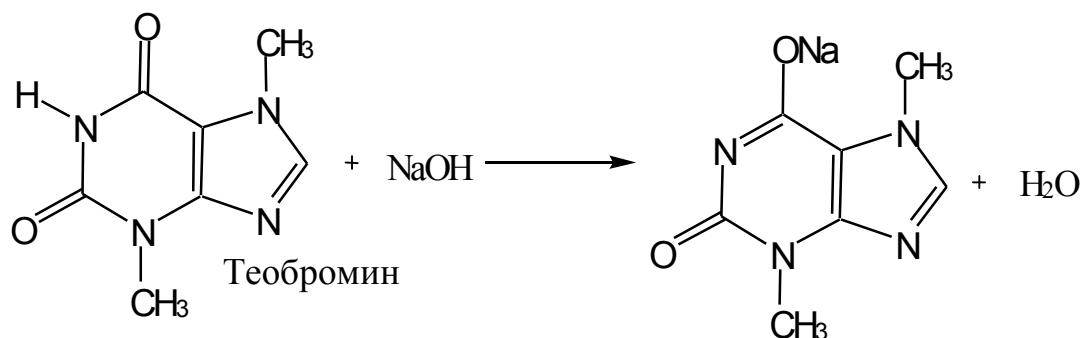


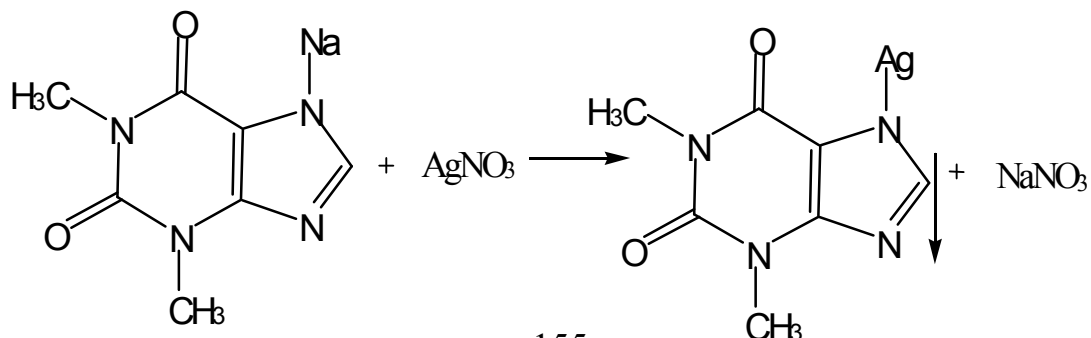
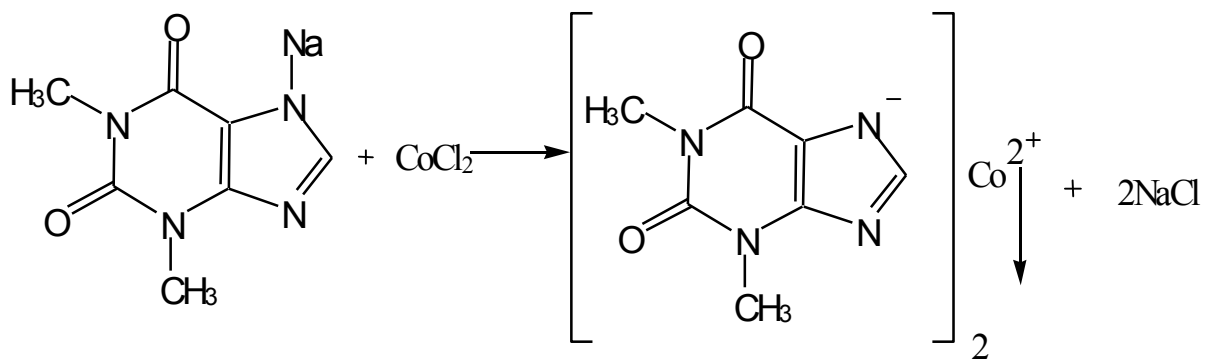
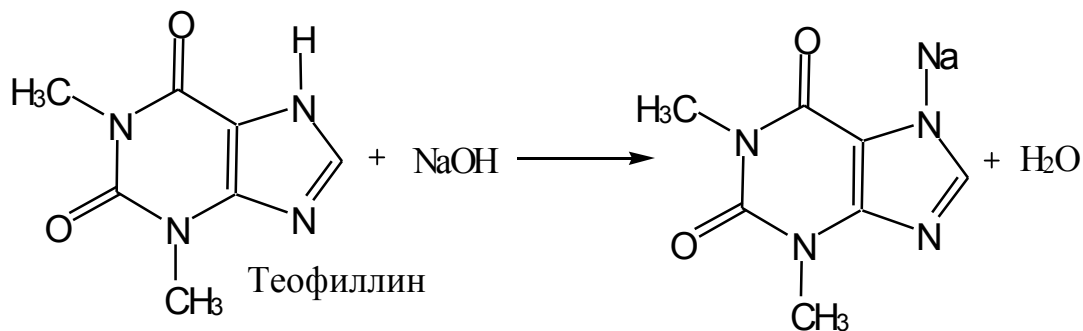
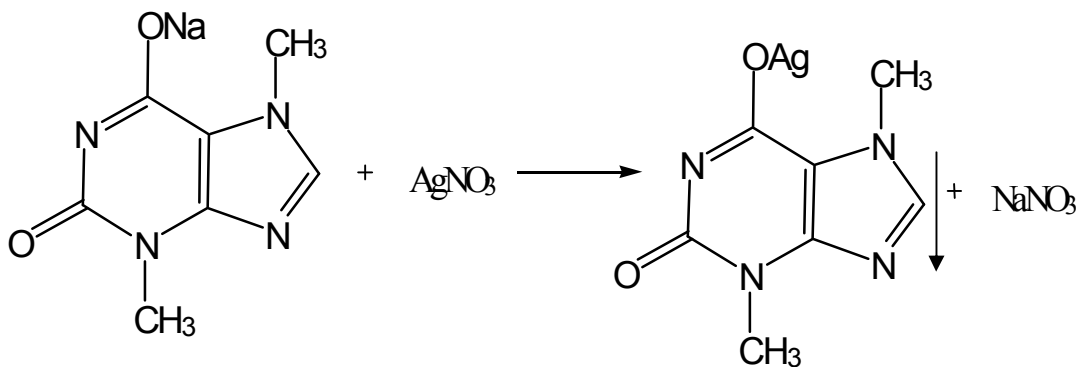
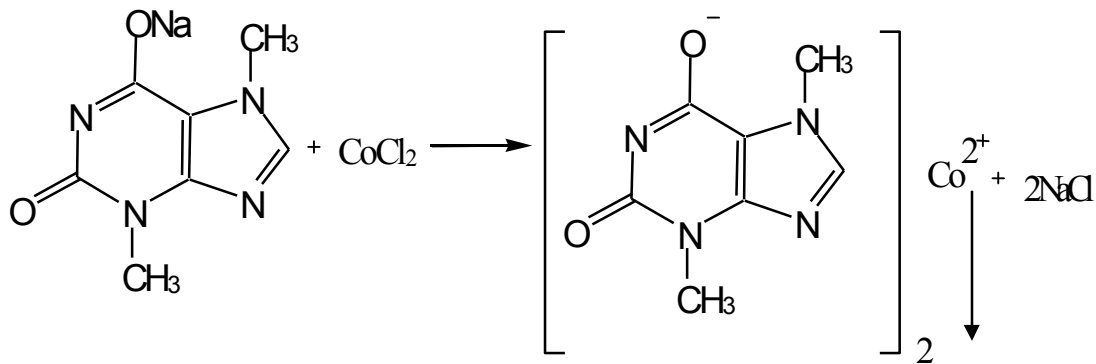
Эту реакцию используют для количественного определения препаратов.

4. Бензоат-ион в кофеин-бензоате натрия обнаруживают с раствором железа (III) хлорида; выпадает осадок телесного цвета.

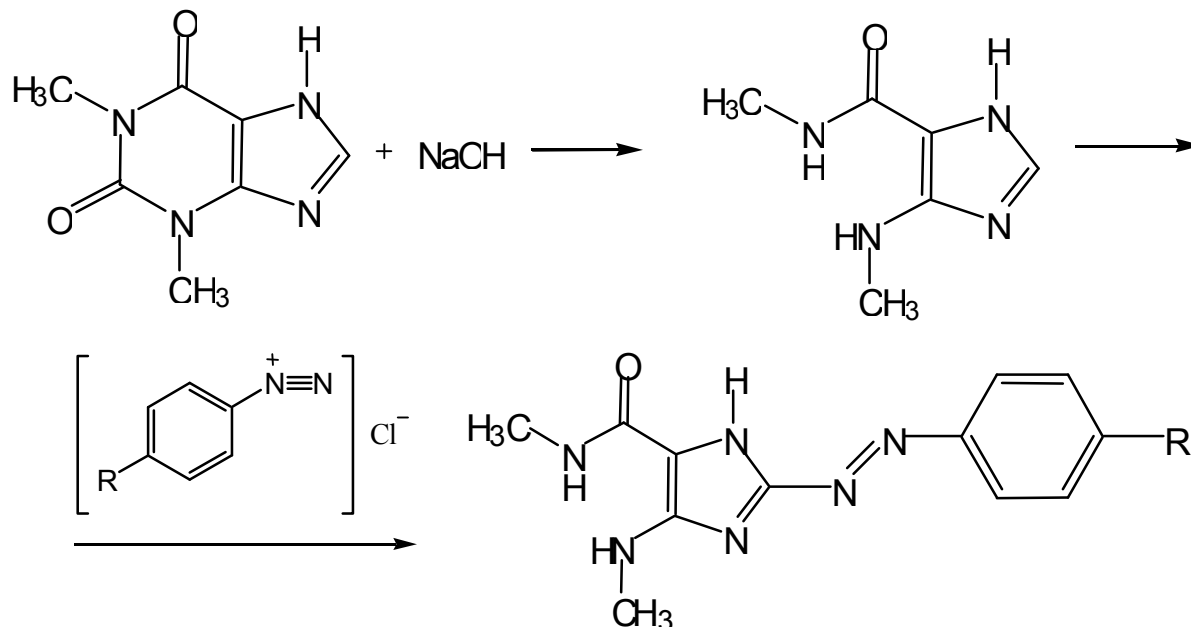


5. Теобромин отличают от теофиллина реакциями с растворами серебра и кобальта нитрата, в результате чего образуются комплексные соли: с нитратом серебра теобромин выделяет студенистый осадок; с солями кобальта теобромин образует фиолетовое окрашивание, переходящее в осадок серо-голубого цвета, теофиллин – осадок бело-розового цвета.

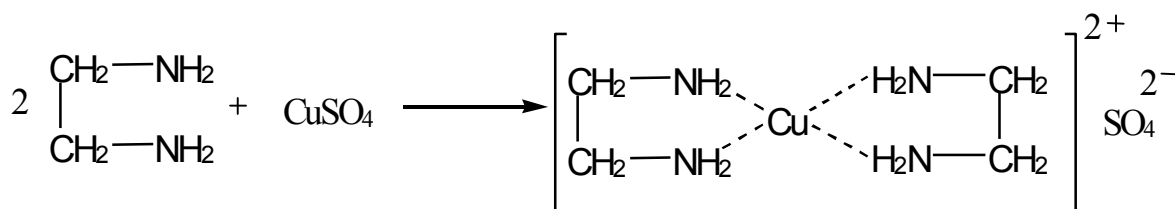




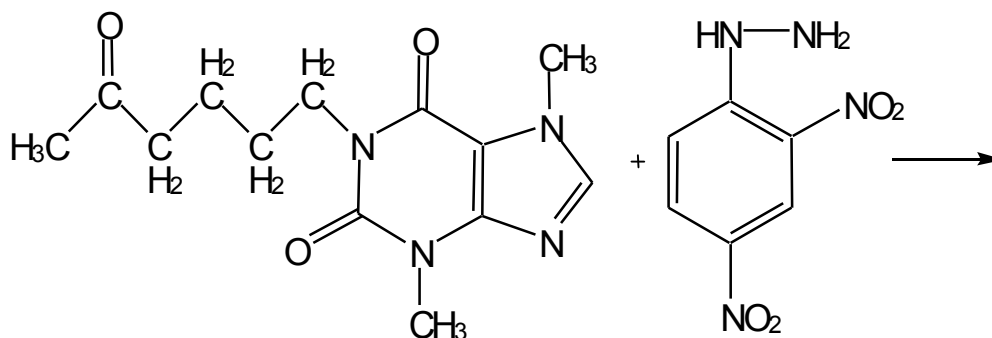
6. Теофиллин при нагревании с раствором натрия гидроксида и последующем взаимодействии с солями диазония образует азокраситель фиолетового или красного цвета.

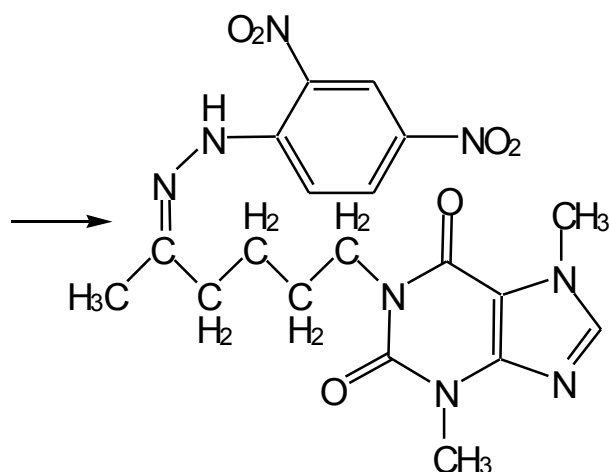


7. В препарате эуфиллин этилендиамин обнаруживают реакцией образования комплексного соединения фиолетового цвета с меди (II) сульфатом.



8. В препарате пентоксифиллин карбонильную группу обнаруживают реакцией с 2,4-ДНФГ, в результате чего образуется жёлтое окрашивание.





9. Метод ТСХ в системе растворителей н-бутанол-метанол-аммиак-хлороформ (8:9:6:4). На хроматограмме появляются два пятна, соответствующие ксантинолу-основанию и никотиновой кислоте.

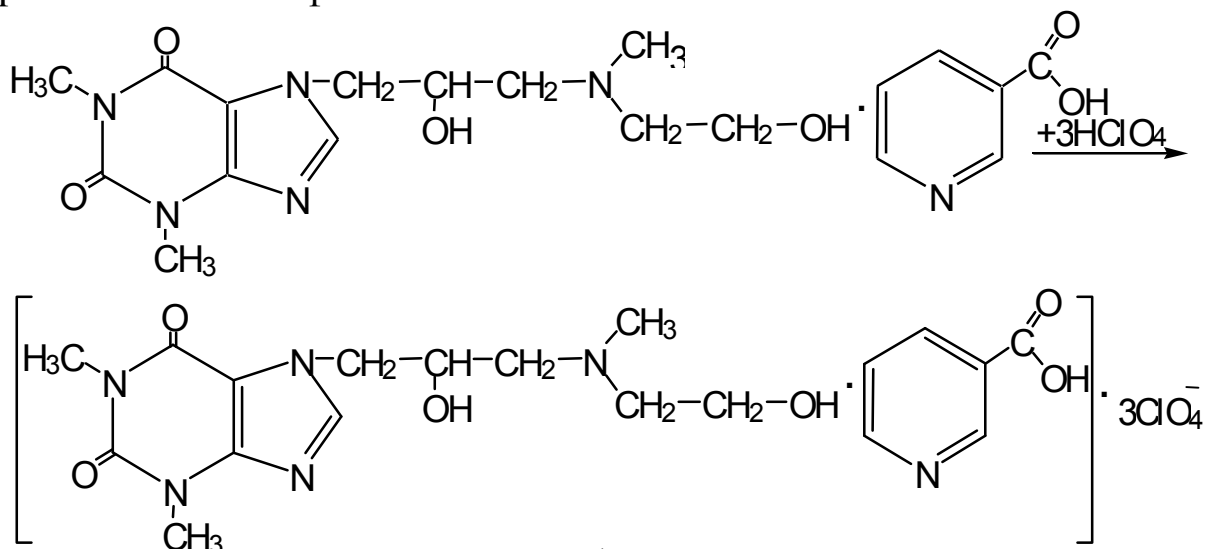
10. УФ-спектроскопия. Пентоксифиллин имеет два максимума поглощения при длинах волн 274 нм и 207 нм.

Кофеин в 0,1% растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 273 нм. В этой же области (270-273 нм) имеют максимумы поглощения кофеин-бензоат натрия, теофиллин и теобромин.

Раствор ксантинола никотината в растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 267 нм и плечо в интервале 262-264 нм.

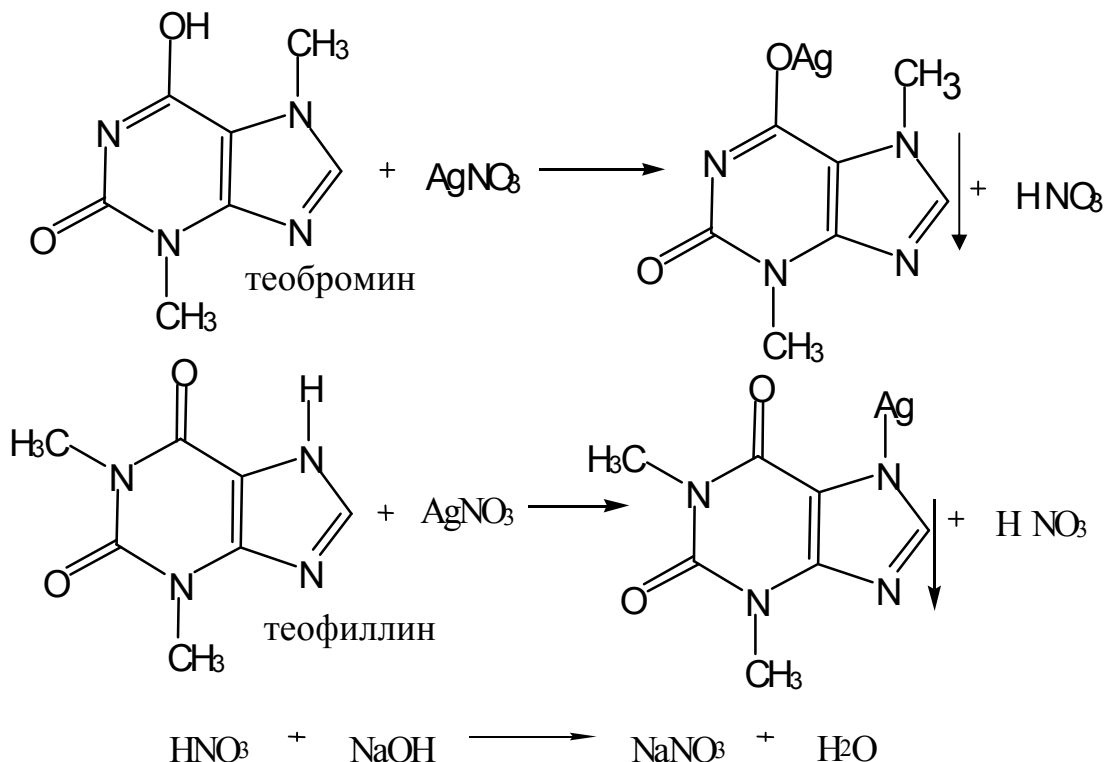
### Количественное определение.

1. Кофеин и ксантинола никотинат определяют методом кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида и бензола, титрант – 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый.

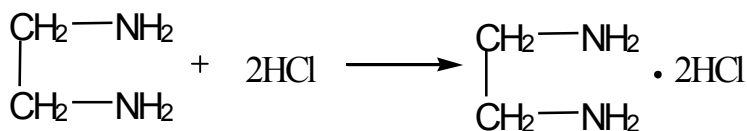


2. Кофеин, пентоксифиллин и ксантинола никотинат определяют методом УФ-спектрофотометрии.

3. Теобромин и теофиллин количественно определяют методом косвенной нейтрализации. Метод основан на образовании солей серебра при добавлении избытка 0,1 моль/л раствора серебра нитрата и выделении эквивалентного количества кислоты азотной. Ее титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор феноловый красный).



4. Количественное определение теофиллина в аминофиллине выполняют после удаления этилендиамина при нагревании в течение 2,5 ч при 125-130°C, используя метод косвенной нейтрализации. Этилендиамин в отдельной навеске определяют ацидиметрически в присутствии индикатора метилового оранжевого.



5. Способность кофеина и теобромина образовывать перйодиды в кислой среде используют для обратного йодиметрического определения. Избыток титрованного раствора йода, содержащего калия йодид, осаждает кофеин из раствора в виде перйодиды (уравнение реакции смотри ранее). Избыток йода в фильтрате после

отфильтровывания осадка периодида определяют с помощью 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата.

6. Йодиметрическое определение используют для определения кофеина в кофеин-бензоате натрия. Бензоат натрия в кофеин-бензоате натрия определяют ацидиметрически в присутствии смешанного индикатора (растворов метилового оранжевого и метиленового синего в соотношении 1:1) и эфира для извлечения выделяющейся бензойной кислоты.

7. Теобромин и теофиллин, обладающие кислотными центрами, количественно определяют титрованием в неводной среде – диметилформамиде (ДМФА), титрант – раствор натрия (или калия) метилата.

**Хранение.** В хорошо укупоренной таре тёмного стекла, в защищённом от света и влаги месте.

**Применение.** Кофеин – стимулятор ЦНС, суживает сосуды и повышает кровяное давление. Обладает мочегонным действием.

Теобромин и теофиллин – спазмолитики и диуретики, расширяют коронарные сосуды и мускулатуру бронхов.

Пентоксифиллин и ксантинола никотинат улучшают микроциркуляцию крови, периферическое и церебральное кровообращение, снабжение тканей кислородом.

### 2.18.2. Синтетические производные пурина

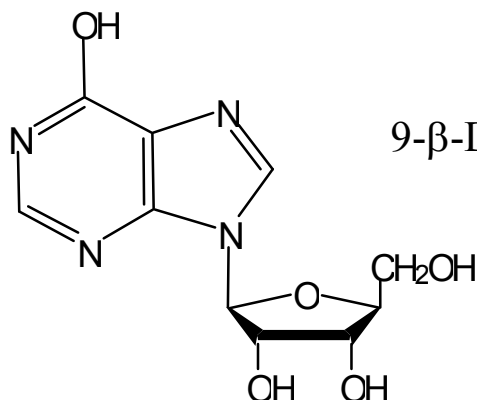
Из большого количества синтетических производных пурина будут рассмотрены рибоксин (инозин), азатиоприн и фопурин (пумитепа).

**Inosine\*\***

Инозин

**Riboxinum**

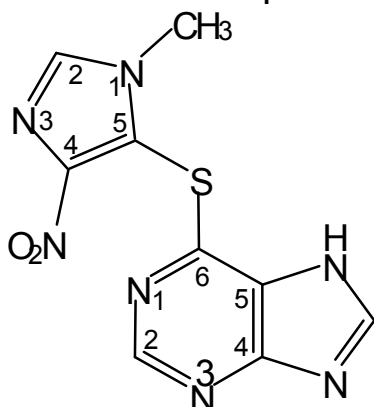
Рибоксин



9-β-D-Рибофуранозилгипоксантин

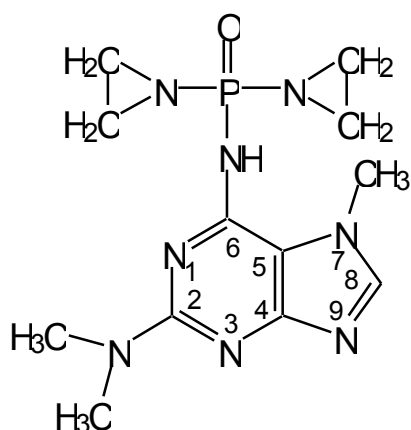
**Azathioprine\*\***

Азатиоприн

**Azatioprinum**

Имуран

6-[(1-Метил-4-нитроимидазол-5-ил)тио]пурин

**Pumitepa\*\* Phopurinum** Фопурин

6-Диэтиленимидафосфамидо-2-диметиламино-7-метилпурин  
или Р,Р-бис (1-азиридирил)-N-[2-(диметиламино)-7метил-7Н-пурин-6-ил] фосфинамил

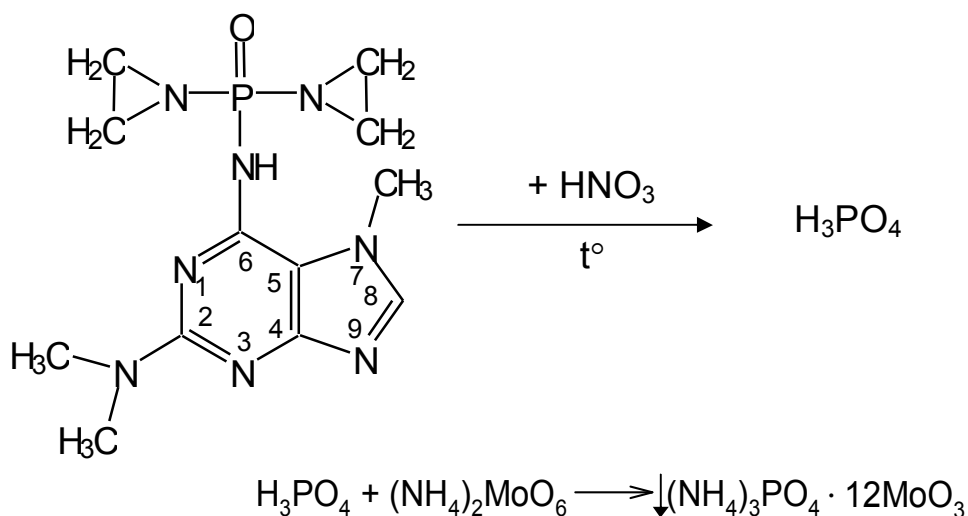
**Свойства.** Фопурин и рибоксин – белые с желтоватым оттенком кристаллические порошки, а азатиоприн – светло-жёлтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Фопурин растворим в воде, этаноле и хлороформе. Рибоксин медленно и умеренно растворим в воде, азатиоприн не растворим в воде, и оба они не растворимы в спирте, эфире и хлороформе.

**Подлинность.** 1. При нагревании с 30% раствором натрия гидроксида фопурин выделяет диметиламин, открываемый по запаху или по посинению красной лакмусовой бумажки.

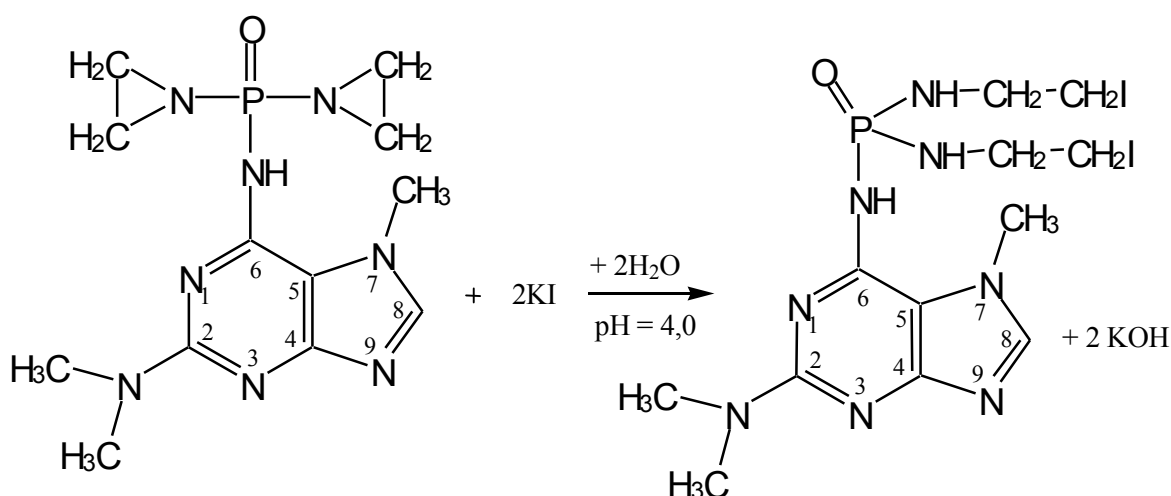
2. Фопурин открывают реакцией на фосфорную кислоту, которая выделяется при нагревании препарата с кислотой азотной



разведённой, и при последующем осаждении раствором аммония молибдата; образуется осадок жёлтого цвета.

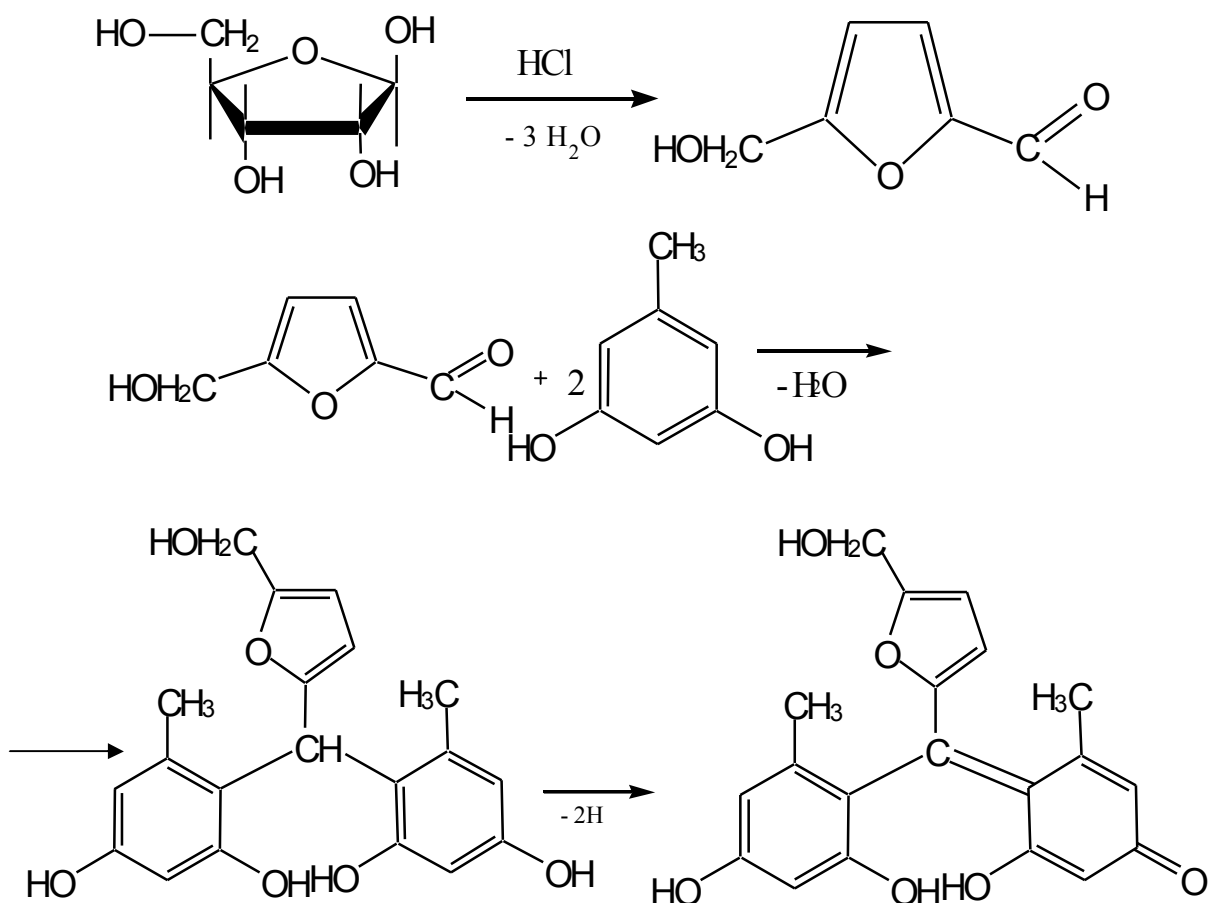


3. Присутствие этиленимино-группы в фопурине устанавливают реакцией с окисленным натрия нитропруссидом, по окрашиванию фильтровальной бумажки, смоченной морфолином или пиперидином, а также по щелочной реакции с раствором калия йодида или калия тиоцианата, либо натрия тиосульфата.



4. В азатиоприне нитрогруппу восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы и далее проводят diazotирование и азосочетание с фенолом (образование азокрасителя).

5. В рибоксине определение остатка рибозы проводят путем гидролитического расщепления с последующим окислением небольшим количеством железа (III) хлорида и конденсацией с орцином. Образуется продукт зеленого цвета.



6. УФ-спектроскопия. Инозин (рибоксин) – УФ-спектр водного раствора имеет максимум поглощения при длине волны 249 нм, а щелочного раствора – при 253 нм. Азатиоприн – максимум поглощения при 280 нм.

Пумитепа – максимум поглощения водного раствора при 324 нм.

7. Удельное вращение рибоксина ( $[\alpha]$ ) от  $-47$  до  $-54^\circ$  (1%, вода).

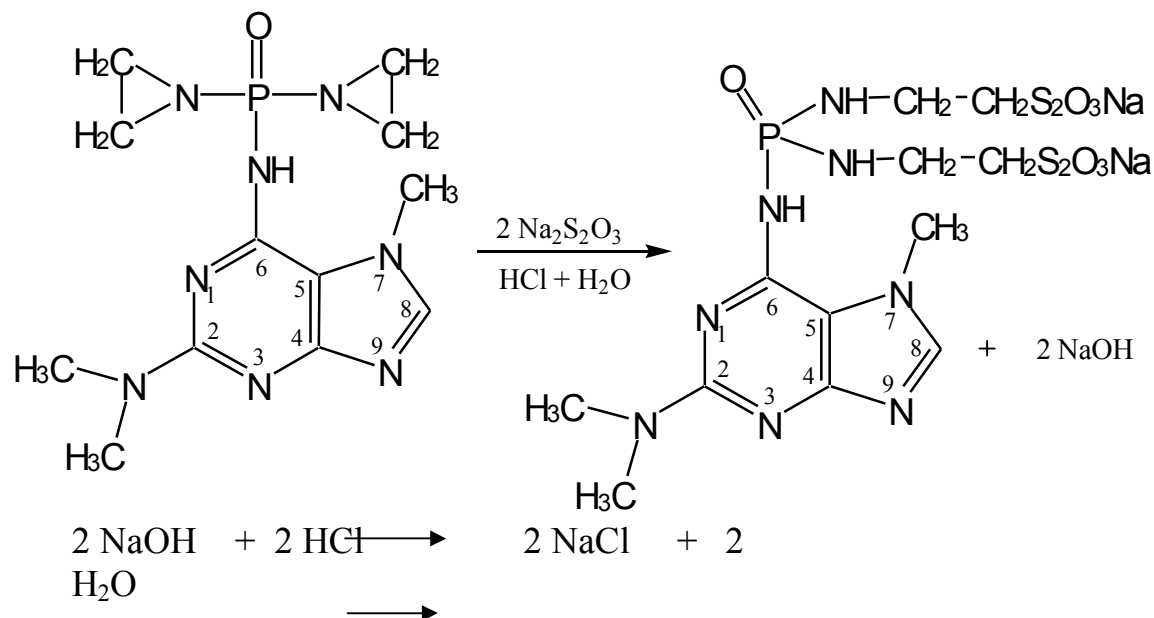
**Чистота.** 1. Посторонние примеси. В рибоксине не должно быть гипоксантина, который определяют спектрофотометрически, или методом ВЭЖХ – гипоксантин, гуанозин и прочие примеси.

В азатиоприне допускается до 1% 6-меркаптопурина, определяемого методом хроматографии в тонком слое.

2. Величина рН водного раствора рибоксина должна быть от 4,5 до 6,0 (потенциометрически), а содержание воды в рибоксине (метод Фишера) не более 1,5 %.

**Препараты, предназначенные для изготовления инъекционных лекарственных форм, подвергают испытанию на пирогенность, токсичность и микробиологическую чистоту.**

**Количественное определение.** 1. Фопурин определяют несколькими методами: спектрофотометрически; по Кьельдалю или методом косвенной нейтрализации на основе реакции с раствором натрия тиосульфата.



К эквивалентному количеству выделившегося натрия гидроксида прибавляют избыточное количество кислоты хлороводородной, избыток которой затем оттитровывают натрия гидроксидом.

2. Рибоксин и азатиоприн количественно определяют спектрофотометрически при сравнении с раствором РСО.

3. Количественное определение рибоксина проводят методом ВЭЖХ в сравнении с ГСО.

**Хранение.** Фопурин и азатиоприн хранят по списку А, в сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше +10°C, а рибоксин – по списку Б. Все они должны храниться в хорошо укупоренной таре тёмного стекла, в защищённом от света месте, так как легко окисляются под действием УФ-света.

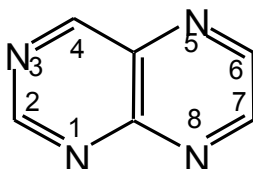
**Применение.** Фопурин используется как противоопухолевое средство при остром лейкозе и хроническом миелолейкозе.

Инозин является предшественником АТФ, стимулирует окислительно-восстановительные процессы в клетке, повышает энергетический баланс миокарда, улучшает коронарное кровообращение. Применяют при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, хронической коронарной недостаточности, при циррозе печени и гепатите.

Азатиоприн обладает цитостатическим и иммунодепрессивным действиями. Применяют при пересадке почек, при лечении красной волчанки, неспецифическом ревматоидном полиартрите.

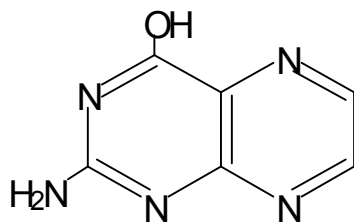
## 2.19. Производные птеридина

### Птеридин

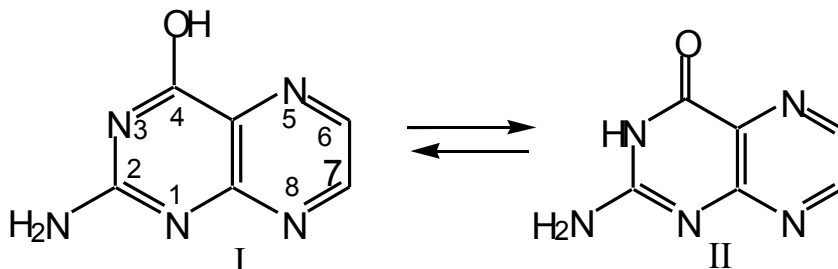


Птеридиновое ядро состоит из 2 конденсированных гетероциклических азотсодержащих колец – пиримидинового и пиазинового.

2-Амино-4-гидроксипроизводное птеридина известно под названием птерина.



Птерин характеризуется наличием аминогруппы, усиливающей основные свойства, и гидроксильной группы, обуславливающей кислотный характер. Поэтому птерин является амфотерным соединением и может существовать в двух изомерных формах: имидной (II) и имидольной (I).



Птеридины широко распространены в природе. Их наличием обусловлена окраска крыльев и глаз у насекомых, а также окраска кожи у амфибий.

Интерес к природным соединениям класса птерина чрезвычайно возрос после того, как установили важное биологическое значение

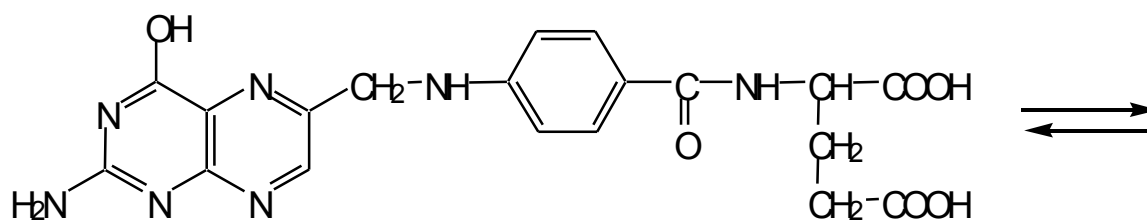
птериновых производных. Установлено, что ряд факторов роста микроорганизмов и некоторые из дополнительных факторов питания животных по своей химической природе являются птериновыми производными. Это повлекло за собой изучение, с одной стороны, ростовых веществ микроорганизмов, а с другой – витаминов группы В.

К этой же химической группе принадлежат и птериновые витамины, главным представителем которых является кислота фолиевая, впервые выделенная Виллиамсом в 1941 г из листьев шпината, а химическая структура ее была установлена в 1946 г.

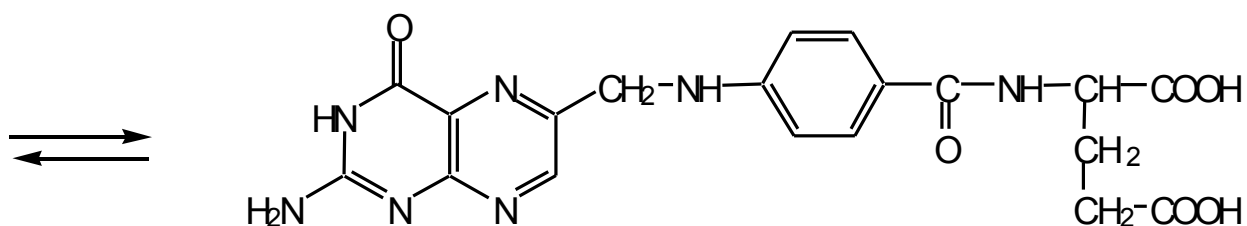
Фолиевая кислота содержит три составные части: птерин, остаток п-аминобензойной кислоты, связанный с птерином метиленовой группой, и один остаток L-глутаминовой кислоты. Другие вещества, обладающие Вс-витаминной активностью, содержат различное количество (от 3 до 7) остатков глутаминовой кислоты.

Витамин Вс широко распространен в растительном мире, в основном в листьях шпината, салата, а также в бобах, моркови, томатах, цветной капусте, злаках, кроме того, в дрожжах и печени. Обладает противоанемическим действием. Входит в ферментную систему холинэстеразы, катализирующей гидролиз ацетилхолина.

**Folic Acid\* Acidum Folicum**  
 Кислота фолиевая (Вс)



N-{4'-[(2-Амино-4-гидрокси-6-птеридил)метил]амино}-  
 бензоил-L(+)-глутаминовая кислота



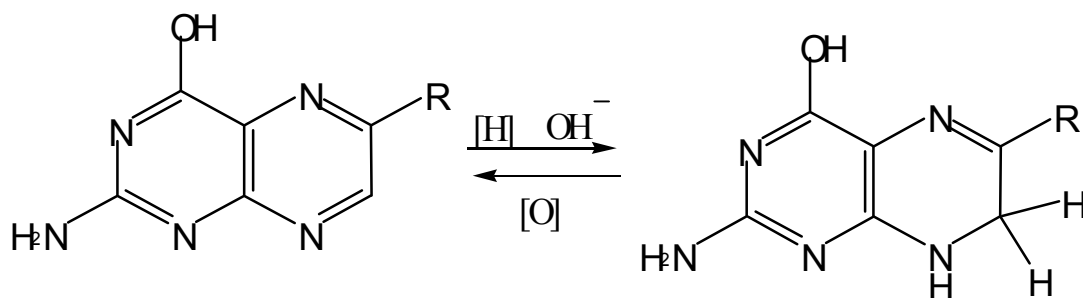
N-[4- [ [(2-Амино-3,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинил)-метил]-амино]бензоил]-L(+)-глутаминовая кислота

Для медицинских целей фолиевую кислоту получают синтетически. Технология синтеза разработана ВНИХФИ (О.Ю. Магидсон, К.А. Чхеидзе) и ВНИВИ (В.М. Березовский и Л.И. Стрельчунос).

**Свойства.** Игольчатые кристаллы желто-оранжевого цвета, без запаха и вкуса, гигроскопичные, на свету разлагаются, практически нерастворимые в воде и органических растворителях (этаноле, ацетоне, эфире, хлороформе), но легко растворимые в растворах едких щелочей и растворимые в разбавленных минеральных кислотах, что обусловлено ее амфотерным характером, связанным с наличием нескольких атомов азота и карбоксильных групп.

Кислота фолиевая – очень нестойкое лабильное вещество, легко инактивируется под действием окислителей и восстановителей, кислот и щелочей, света и нагревания.

Она способна к обратимым окислительно-восстановительным превращениям. Особенно легко протекает гидрирование в щелочной среде по двойной связи 7-8 с образованием бесцветного дигидровитамина, который легко окисляется воздухом в исходную кислоту фолиевую, приобретая исходную окраску. В кислых средах такие превращения протекают сложнее.



Ультрафиолетовые лучи быстро и необратимо разрушают кислоту фолиевую, даже в атмосфере азота. Высокая лабильность препарата связана с наличием птеринового ядра, содержащего

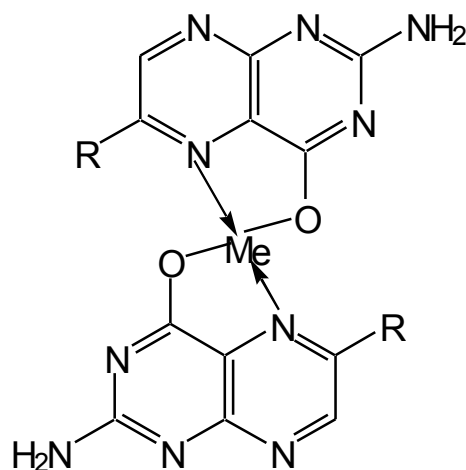
гидроксигруппы и аминокгруппы, которые обуславливают возможность таутомерных превращений, и с наличием пептидных связей в боковой цепи, содержащих остатки глутаминовых кислот.

**Подлинность.** Наличие хирального центра обуславливает оптическую изомерию и в связи с этим удельное вращение плоскости поляризации равно  $[\alpha] = +16^\circ$ .

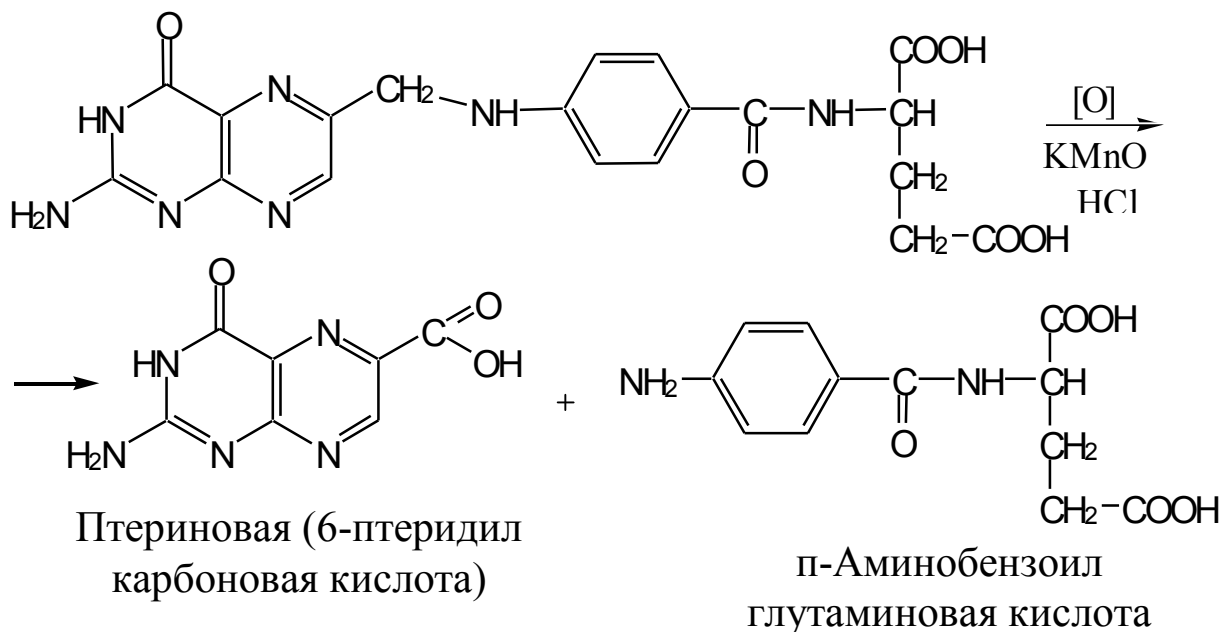
1. УФ-спектр вещества в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида в области 230-380 нм имеет три характерных максимума (256 нм, 283 нм, 365 нм) и три минимума (235 нм, 265 нм и 332 нм). Отношение оптических плотностей 0,001%-ного раствора при 256 нм и 365 нм должно быть от 2,8 до 3,0.

2. За счет гидроксильных групп и третичных атомов азота в птериноидной части молекулы образуются нерастворимые в воде окрашенные внутрикомплексные соединения с солями меди (II), свинца, серебра, кобальта, железа (III). При прибавлении раствора свинца ацетата выпадает лимонно-желтый осадок, меди (II) сульфата – зеленый, серебра нитрата – желто-оранжевый, кобальта нитрата – темно-желтый, железа (III) хлорида – красно-желтый.

Общая формула этих солей.



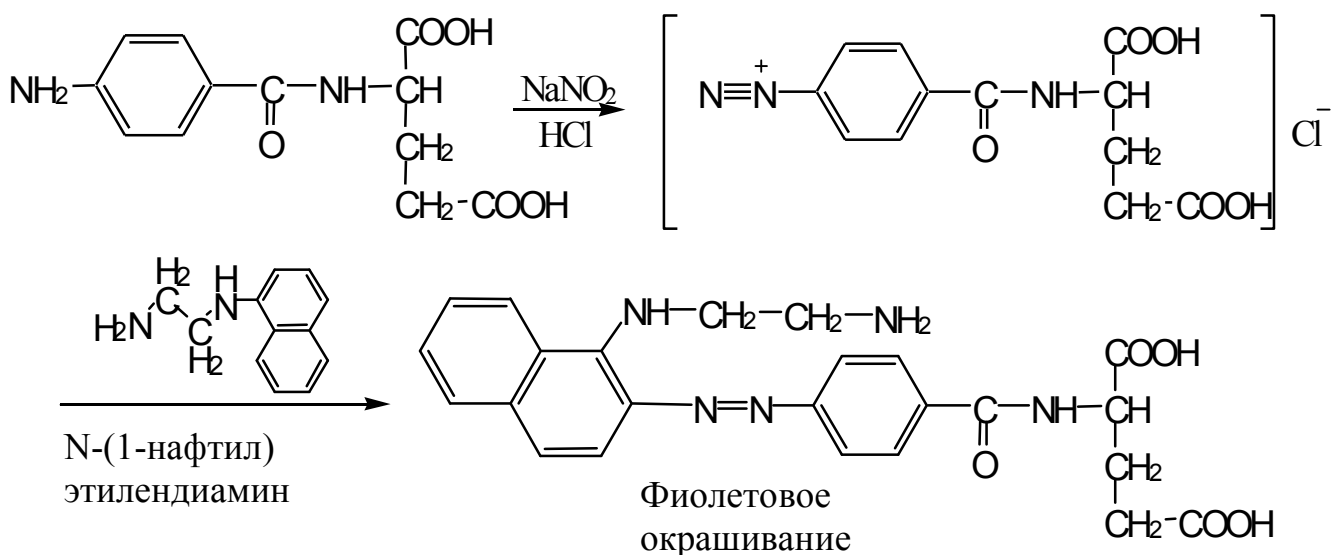
4. При прибавлении к щелочному раствору препарата раствора калия перманганата в разведенной хлороводородной кислоте до розового окрашивания и последующего обесцвечивания раствора водородом пероксидом получают желтый раствор с голубой флуоресценцией в УФ-свете, исчезающей при прибавлении минеральных кислот и едких щелочей.



Испытание основано на образовании п-аминобензоилглутаминовой и птериновой кислот: птериновая кислота обуславливает флуоресценцию.

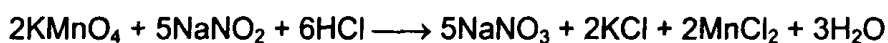
Реакцию используют для количественного определения методом флуориметрии.

5. Получение азокрасителя после окисления (см. п. 4).



Избыток натрия нитрита удаляют сульфаминовой кислотой ( $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ ).

Одновременно происходит разложение избытка перманганата калия:





**Количественное определение.** 1. Метод фотоэлектроколориметрии при 550 нм, основанный на реакции образования азокрасителя (химизм см. выше).

2. Флуориметрический метод (см. п. 4).

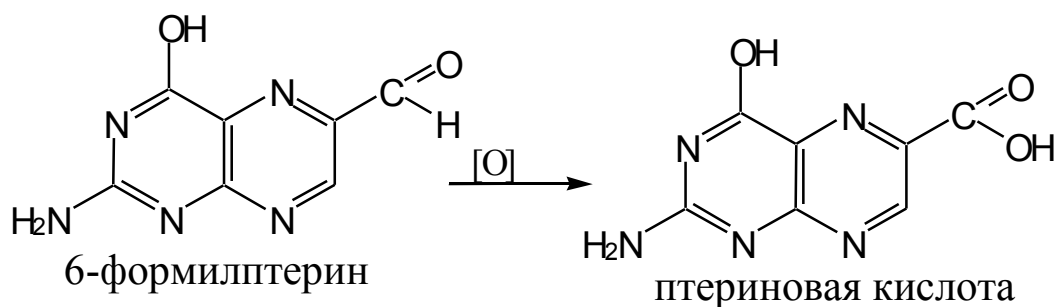
3. УФ-спектрофотометрия при длине волны 365 нм.

4. Полярографический метод (по высоте полярографической волны). Метод основан на восстановлении двойной связи 7,8 кислоты фолиевой в среде натрия карбоната до 7,8-дигидрофолиевой кислоты.

4. Обратное алкалиметрическое определение кислоты фолиевой. Растворяют навеску кислоты фолиевой в избытке 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, а затем медленно титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной в присутствии смеси индикаторов: фенолфталеина и метиленового синего или тимолфталеина. Параллельно определяют содержание свободной п-аминобензоилглутаминовой кислоты, извлекая ее этанолом из кислоты фолиевой.

**Форма выпуска.** Таблетки по 0,001 г.

**Хранение.** В хорошо закупоренной таре, в сухом, темном месте, так как она гигроскопична и разлагается под действием света. Особенно быстро процесс разложения происходит в кислой среде в растворах под воздействием ультрафиолетового излучения с длиной волны 365 нм. Образуются п-аминобензоилглутаминовая кислота и 6-формилптерин, окисляющийся кислородом воздуха до птериновой кислоты:



В результате этого процесса кислота фолиевая инактивируется и возникает флуоресценция, обусловленная образованием птериновой кислоты. Более стабильны растворы при pH 5,0–10,0.

**Применение.** Для усиления эритропоеза при некоторых видах анемий, в том числе при анемиях и лейкопениях, вызванных лекарствами и ионизирующей радиацией. Кислота фолиевая является

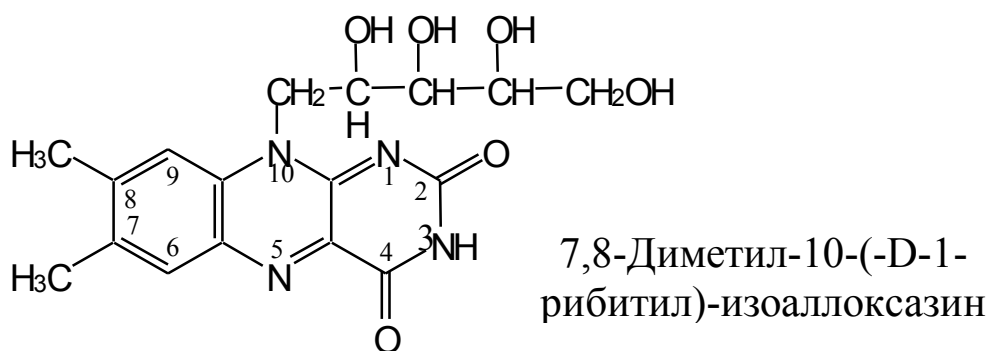
составной частью комплекса витаминов группы В, участвует в синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот.

## 2.20. Производные изоаллоксазина (витамины группы В<sub>2</sub>).

К витаминам комплекса В относятся так называемые флавиновые витамины. Они содержатся в дрожжах, молочной сыворотке, мясе, рыбе, печени, почках, яичном белке, зародышах и оболочках пшеницы, ячменя и др. зерновых, горохе, томатах, шпинате и т.д.

### Riboflavin\*\* Riboflavinum

Рибофлавин (Вит. В<sub>2</sub>)



Структура рибофлавина установлена в 1934 году (на основании его полного синтеза П. Каррером с сотр. и Р. Куном с сотр.). Она состоит из 2 компонентов: изоаллоксазина (гетероциклической системы) и алифатического фрагмента – остатка рибитола.

Проявление витаминной активности во флавиновой системе связано с наличием в молекуле чрезвычайно лабильной азадиеновой группировки с двумя сопряженными двойными связями в изоаллоксазиновом ядре. Эта группировка обуславливает окислительно-восстановительные свойства рибофлавина. Благодаря наличию этих свойств флавины выполняют в организме многообразные биологические функции, участвуя в реакциях метаболизма углеводов, липидов и белков.

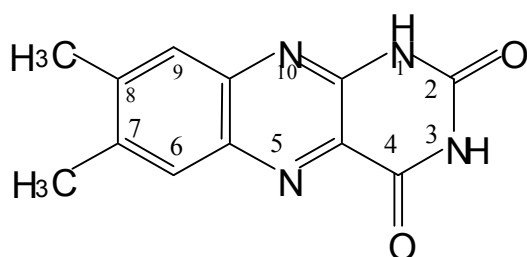
**Свойства.** Желто-оранжевые игольчатые кристаллы, горького вкуса, со слабым специфическим запахом, практически нерастворимые в воде и органических растворителях (этанол, ацетон, хлороформ, бензол, эфир), растворимые в хлороводородной и уксусной кислотах и растворах едких щелочей.

Нейтральные водные растворы имеют зеленовато-желтую окраску с интенсивной желто-зеленой флуоресценцией. В кислой и щелочной средах флуоресценция исчезает.

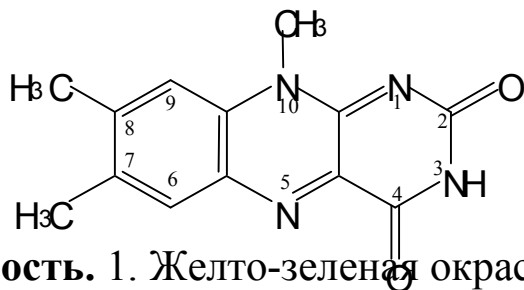
**Устойчивость.** Рибофлавин устойчив в кислой среде, очень стоек к нагреванию, но очень чувствителен к щелочной среде.

*Характерная особенность рибофлавина – его высокая светочувствительность в зависимости от среды и интенсивности облучения.*

1. При облучении в нейтральной или слабокислой среде получают люмихром с аллоксановой структурой, которая не флуоресцирует.



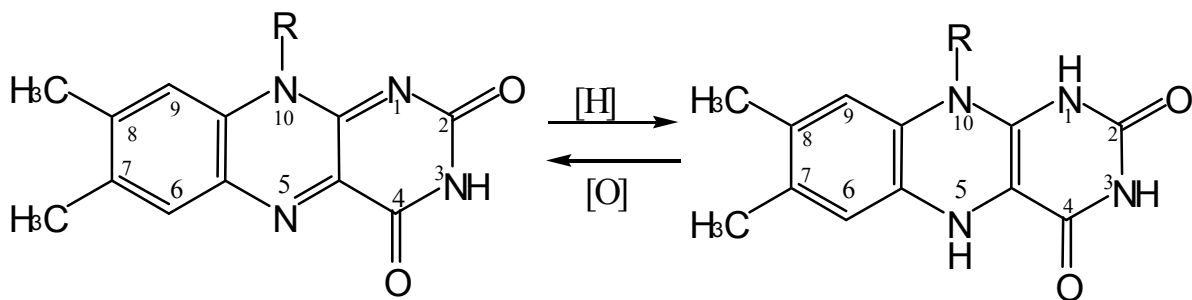
2. При облучении в щелочной среде получают люмифлавин, который имеет желтое окрашивание и флуоресценцию, как у рибофлавина. Отличается только хорошей растворимостью в хлороформе, что используется для обнаружения примеси люмифлавина.



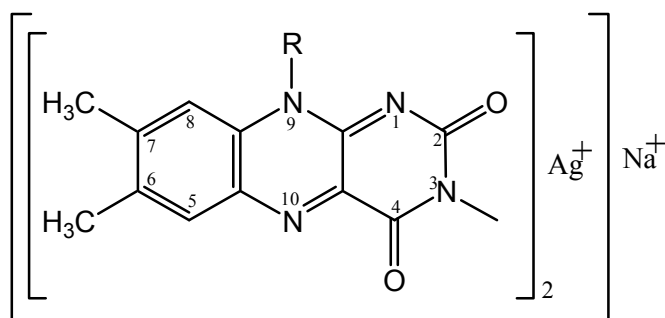
**Подлинность.** 1. Желто-зеленая окраска и флуоресценция в УФ-свете.

2. Оптическая активность обусловлена наличием в рибофлавине трех хиральных центров. Препарат – левовращающий изомер, в щелочной среде –  $[\alpha]$  от  $-110^\circ$  до  $-130^\circ$ , в нейтральной среде = 0.

3. Восстановление препарата до лейкорибофлавина цинком в среде хлороводородной или уксусной кислоты. Лейкорибофлавин – бесцветен. Процесс обратим.



4. Образование с солями тяжелых металлов Fe, Co, Ni, Zn, Cu, Mn, Ag в нейтральных растворах окрашенных комплексных хелатных соединений.



Розовое окрашивание, через несколько часов – красный осадок.

В кислых водных растворах с  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  – оранжевое окрашивание.

5. Фрагмент рибитила обнаруживают по образованию с кислотой серной сложных эфиров красного цвета.

6. Электронный спектр имеет 3 максимума поглощения при 372 нм, 269 нм, 225 нм в УФ и 1 максимум поглощения при 445 нм в видимой области спектра.

**Чистота.** 1. Отсутствие люмифлавина (хлороформный раствор должен быть бесцветным, измеряют оптическую плотность относительно хлороформа при длине волны 440 нм).

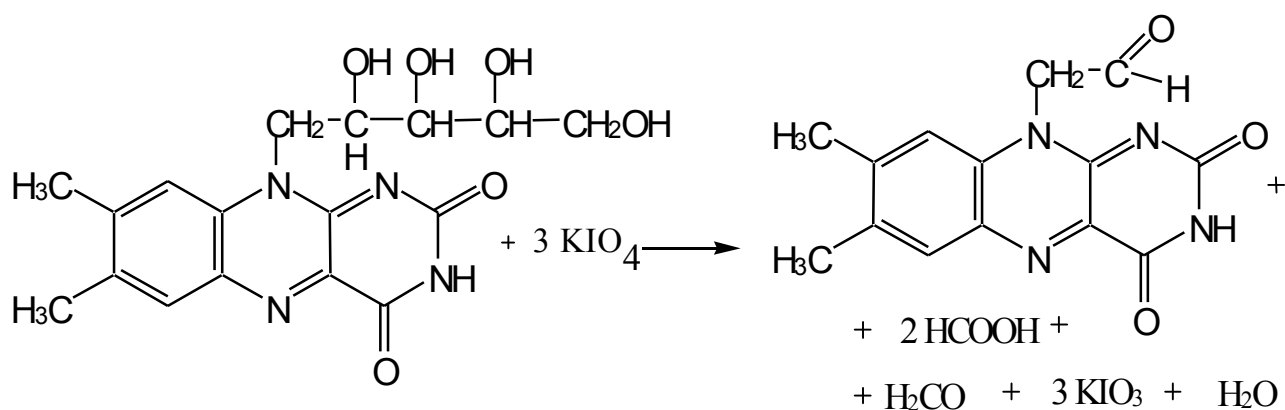
2. Для установления в рибофлавине допустимого содержания светопоглощающих примесей измеряют оптическую плотность растворов рибофлавина при длинах волн 267 нм, 373 нм, 444 нм. Отношение оптических плотностей при 373 нм и 267 нм должно быть в пределах от 0,31 до 0,33, а при 444 нм и 267 нм — от 0,36 до 0,39.

3. Содержание влаги по методу Фишера должно быть не более 1,5%.

**Количественное определение.** УФ-спектрофотометрия водных растворов рибофлавина в среде уксусной кислоты и натрия ацетата при длине волны 267 нм.

1. Спектрофотометрия рибофлавина в видимой области спектра при длине волны 445 нм
2. Флуориметрический метод при длине волны 530 нм.
3. Периодатный метод (Малапрада) основан на периодатном окислении рибитильного остатка рибофлавина в нейтральной среде при комнатной температуре 0,02 моль/л раствором  $\text{KIO}_4$ , при этом выделяется эквивалентное количество кислоты муравьиной ( $\text{HCOOH}$ ), которую оттитровывают 0,01 моль/л раствором  $\text{KOH}$  потенциометрически.

Или другой вариант. После добавления избытка натрия периодата и взаимодействия его с препаратом к избытку натрия периодата добавляют натрия йодид и кислоту серную. Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.



**Хранение.** В хорошо закрытых банках оранжевого стекла, в сухом месте (неустойчивость к свету).

**Форма выпуска.** Порошок, таблетки по 0,002 г, драже по 0,005 и 0,01 г, а также в виде глазных капель.

**Применение.** В офтальмологии для лечения конъюнктивита, катаракты, кератита, язвы роговицы, при гипо- и авитаминозе, длительно незаживающих ранах и язвах, лучевой болезни, болезни Боткина.

Витаминная активность рибофлавина связана с наличием в молекуле чрезвычайно лабильного фрагмента в изоаллоксазиновом ядре, который обуславливает окислительно-восстановительные свойства флавинов.

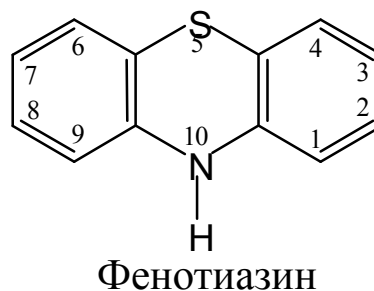
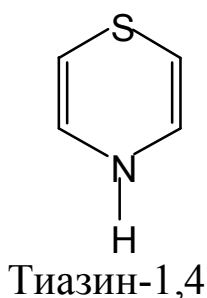
Хромофором в рибофлавине является азометиновая группа –  $\text{N}=\text{C}$ .

Химическая структура рибофлавина высокоспецифична. Даже незначительные ее изменения вызывают потерю витаминной активности или образование антагонистов, например удаление или

перемещение метильных групп из положений 7, 8 в положения 5, 9. Аналогичный эффект наблюдается при отщеплении рибитильного радикала или его замене на другую углеводную цепочку.

## 2.21. Производные фенотиазина

В основе препаратов, производных фенотиазина, лежит гетероциклическая система, состоящая из гетероцикла 1,4-тиазина и 2 ядер бензола.



Как лекарственные средства наибольший интерес представляют производные фенотиазина, в которых атом водорода у «N» замещен алкиламиноалкильными или алкиламиноацильными радикалами.

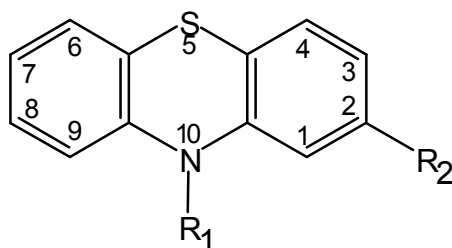
Они являются нейролептиками с седативным эффектом, усиливая действие снотворных, болеутоляющих и местно-анестезирующих средств.

Кроме того, они обладают антигистаминной активностью, холинолитическим действием и др. фармакологическими свойствами (сердечно-сосудистым, антиаритмическим).

К 60-м годам XX века зарубежными и отечественными учеными (М.Н. Щукиной, А.П. Сколдиновым, С.В. Журавлевым, Н.В. Савицкой) было синтезировано множество замещенных производных фенотиазина, ряд которых нашел применение в медицинской практике как эффективные средства, действующие на резко возбужденных больных, снижая у них чувство тревоги, страха, рассеянности (аминазин, пропазин и др.). Это были так называемые большие транквилизаторы – нейролептические средства.

Применение этих препаратов открыло новую эру в лечении психических заболеваний.

*Общая формула препаратов, производных фенотиазина*

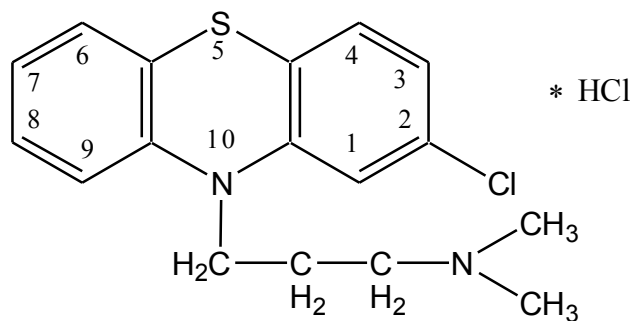


По характеру заместителя в положении 10 у атома «N» препараты подразделяются на 10-алкилпроизводные и 10-ацилпроизводные фенотиазина.

| 10-Алкилпроизводные фенотиазина  | 10-Ацилпроизводные фенотиазина  |
|--|---|
| <b>Хлорпромазина гидрохлорид (Аминазин)</b><br><b>Пропазина гидрохлорид</b><br><b>Трифлуоперазин (Трифтазин)</b> | <b>Хлорацизин</b><br><b>Морацизина гидрохлорид (Этмозин)</b><br><b>Этацизин</b> |

*10-Алкилпроизводные фенотиазина*

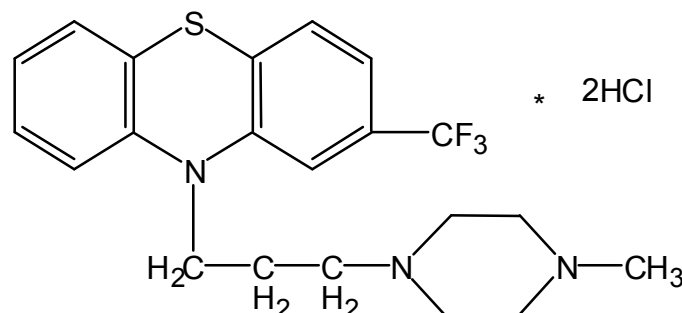
**Chlorpromazine**                      **Hydrochloride**                      \*\*  
**Хлорпромазин Aminazinum**                      **Аминазин**



2 – Хлор-N,N-диметил - 10Н-фенотиазин-10- пропанамина гидрохлорид

**Trifluoperazine Hydrochloride \*\***

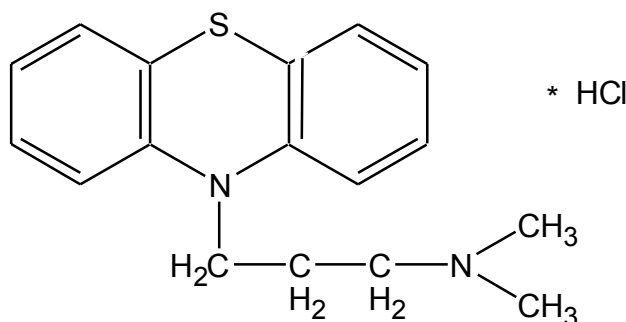
**Трифлуоперазин**      Triftazinum      Трифтазин



2-Трифторметил-10-[3-(4-метилпиперазинил-1)]  
пропилфенотиазина дигидрохлорид

**Promazine Hydrochloride \*\***      **Промазин**

Propazinum      Пропазин

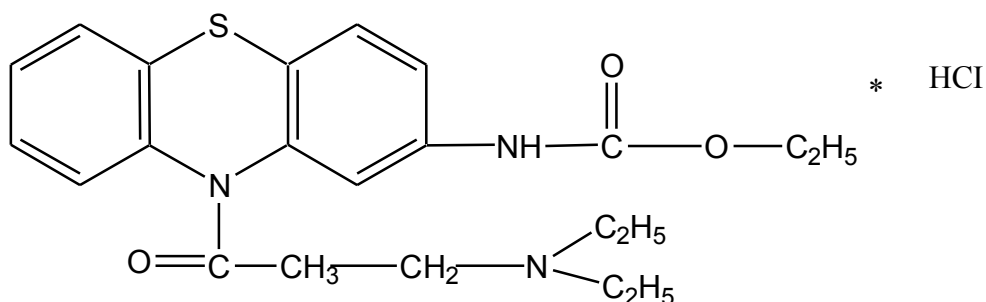


10-(3-Диметиламинопропил)фенотиазина гидрохлорид

**10-Ацилпроизводные фенотиазина**

**Ethacizine\*\***      **Aethacizinum**

Этацизин

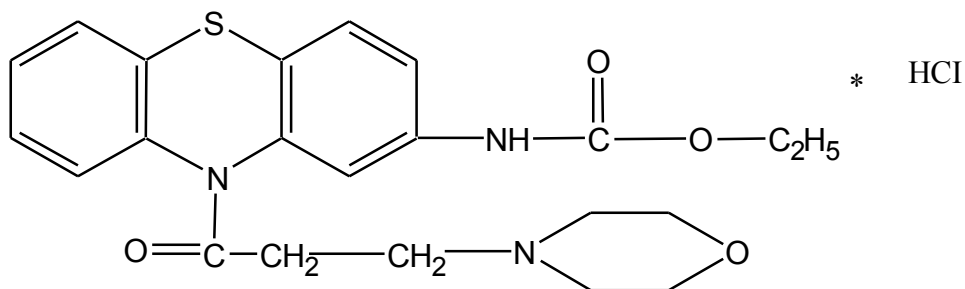


2-Карбэтоксамино-10- (3-диэтиламинопропионил)  
фенотиазина гидрохлорид



**Moracizine Hydrochloride \*\***  
**Aethmozinum**

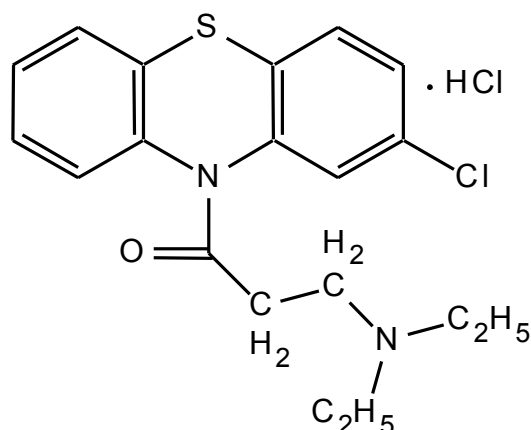
Морацизина гидрохлорид  
Этмозин



2 - Карбэтоксиамино -10- (3-(4-морфолинопропионил)  
фенотиазина гидрохлорид

**Chloracizinum**

Хлорацизин



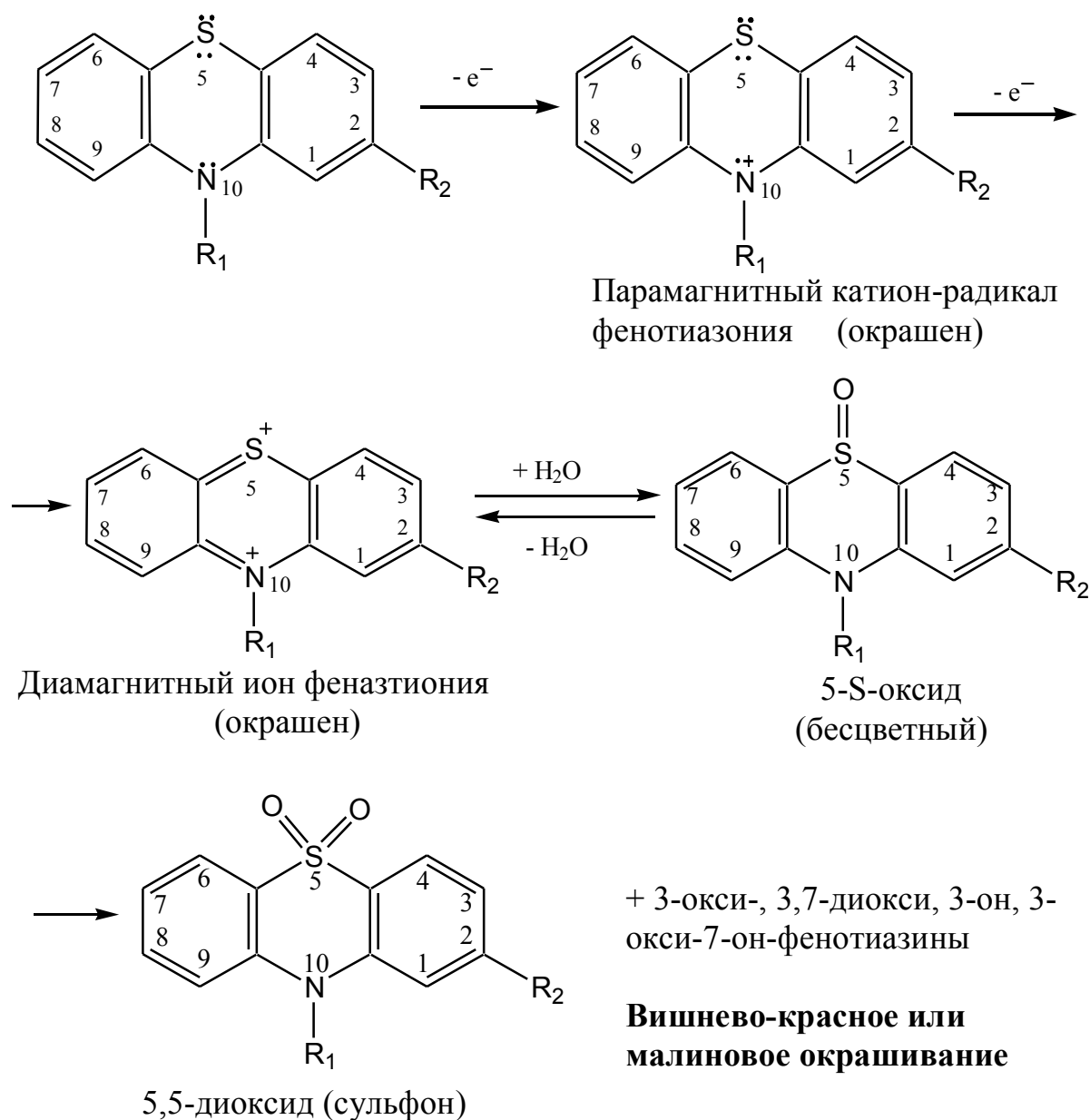
2-Хлор-10-(3-диэтиламинопропионил)фенотиазина  
гидрохлорид

**Свойства.** Белые (этацизин) или с кремоватым (морацизина гидрохлорид), желтоватым (хлорацизин) или зеленовато-желтоватым (трифлуоперазин) оттенком кристаллические порошки, легко (трифлуоперазин, хлорацизин) или медленно (этацизин и морацизина гидрохлорид) растворимые в воде, растворимые в этаноле. Хлорпромазин (аминазин), промазин и этацизин легко растворимы в хлороформе.

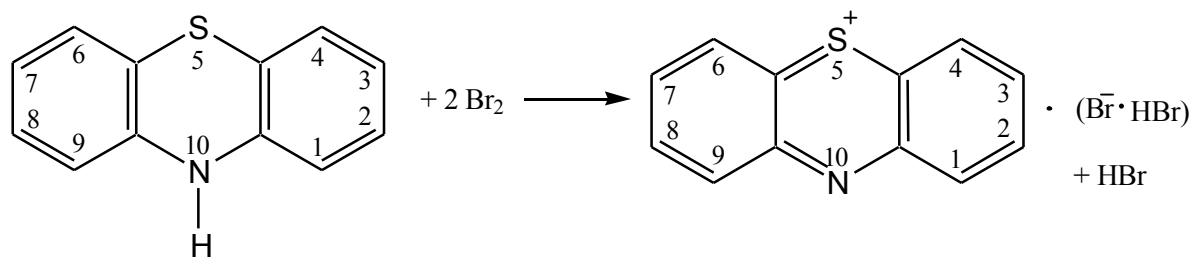
Производные фенотиазина легко окисляются на воздухе, поэтому на свету они темнеют (хлорпромазин, трифлуоперазин, этаперазин, морацизина гидрохлорид) или приобретают красное (хлорацизин), сине-зеленое (промазин) окрашивание. Особенно легко окисляются растворы препаратов.

**Подлинность.** 1. Окислительно-восстановительные реакции: а) для производных фенотиазина характерны цветные реакции, основанные на действии окислителей:  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  концентрированная, водорода пероксид. Реакции в большинстве своем малоспецифичны – почти все дают продукты окисления красного (вишневого, малинового) цвета.

Продуктами окисления являются 5-S-оксид (сульфоксид) и 5,5-диоксиды (сульфоны).



2. Специфичной является реакция окисления фенотиазинового ядра бромной водой с образованием пербромфенотиазониевых производных.



Например, хлорпромазин дает прозрачный светло-малиновый раствор, морацизина гидрохлорид и этацизин – светло-сиреневый, затем ярко-фиолетовое окрашивание.

3. Общими реакциями являются: 3.1. Реакция осаждения оснований раствором натрия гидроксида. Выпадают осадки белого цвета. Фильтрат подкисляют  $\text{HNO}_3$  и обнаруживают хлориды реакцией с раствором серебра нитрата.

3.2. Общая реакция: реакции комплексообразования

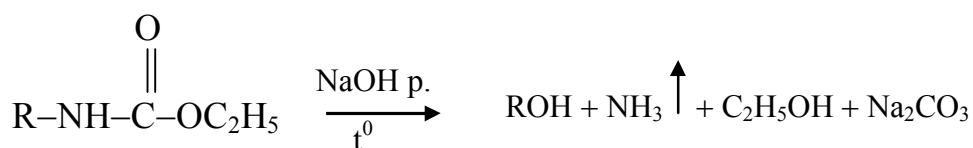
а) с ионами  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Co}$ ,  $\text{Pt}$ ,  $\text{Pd}$  – комплексы коричневого цвета.

б) с роданидом аммония, оксалатом аммония, гексацианоферратом калия образуются белые осадки.

3.3. С общими осадительными реактивами на алкалоиды с кремниевольфрамовой и фосфорновольфрамовой кислотами – серые осадки, с пикриновой кислотой – пикраты с определенной температурой плавления.

4. УФ-спектроскопия (2 максимума поглощения).

5. Специфические реакции: 5.1. Для препаратов, содержащих в положении 2 карбэтоксигруппу (этилкарбаминовые эфиры) идентификацию проводят по продуктам щелочного гидролиза



$\text{NH}_3$  – по запаху; этанол – йодоформная проба ( $\text{I}_2 + \text{NaOH}$ );

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  – определяют по выделению  $\text{CO}_2$  при подкислении.

5.2. Для препаратов, содержащих диалкиламино-алкильную группу – гидраминное расщепление под действием 30% раствора натрия гидроксида с выделением  $\text{HN}(\text{R})_2$ , имеющего запах селедочного рассола.

5.3. Переведение ковалентно-связанного галогена в ионное состояние проводят сжиганием в колбе с кислородом, при этом

образуется NaF, который идентифицируют по обесцвечиванию ализарината циркония (переход окраски из красно-фиолетовой в желтую).

5.4. Реакция на морфолиновый цикл в морацизина гидрохлориде.

При кипячении препарата с разведенной хлороводородной кислотой образуется сиреневое окрашивание, которое от добавления натрия нитрита переходит в зеленое, а затем в желтое.

6. Обнаружение S. При сплавлении с натрия карбонатом и калия нитратом получившийся  $\text{Na}_2\text{S}$  подкисляют и выделившийся сероводород определяют по запаху.

**Количественное определение.** Алкалиметрический метод по связанной хлороводородной кислоте, в присутствии хлороформа, индикатор – фенолфталеин.

1. Метод титрования в неводной среде. Титруют 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты, индикатор – метилоранж, используя в качестве растворителя ацетон – хлорпромазин, промазин, бензол – морацизина гидрохлорид; уксусную кислоту – хлорацизин, обязательно присутствие ртути (II) ацетата.

2. Без добавления ртути (II) ацетата неводное титрование проводят у 10-ацилпроизводных в среде муравьиная кислота – уксусный ангидрид – бензол, инд. кристаллический фиолетовый.

3. УФ-спектрофотометрия.

4. ВЭЖХ (контроль подлинности, чистоты и количественное определение).

**Форма выпуска.** В виде таблеток, покрытых оболочкой, а также 0,2% и 2,5% растворы в ампулах.

**Хранение.** По списку Б, в посуде темного стекла, в сухом, защищенном от света месте. Ампульные растворы морацизина гидрохлорида и этацизина при температуре не выше  $+10^{\circ}\text{C}$ .

**Применение.** Хлорпромазин, промазин, трифлуоперазин – нейролептики и седативные средства, а этацизин, морацизина гидрохлорид и хлорацизин – антиаритмические средства.

**Меры предосторожности.** При работе с производными фенотиазина необходимо все операции проводить в вытяжном шкафу, в резиновых перчатках, чтобы исключить возможность попадания порошка на кожу, слизистые оболочки, так как они вызывают сильное раздражение и приводят к понижению артериального давления. После работы руки мыть водой

подкисленной, а не мылом, во избежание выделения основания фенотиазинов на коже.

### ***Связь строения препаратов, производных фенотиазина с их фармакологическим действием.***

Препараты фенотиазинового ряда обладают разносторонним фармакологическим действием, но в зависимости от особенностей структуры одно из проявлений биологического действия является преобладающим (например нейролептическое).

1. Для проявления фармакологического действия необходима определенная структура (определенные заместители при С-2 и N-10).

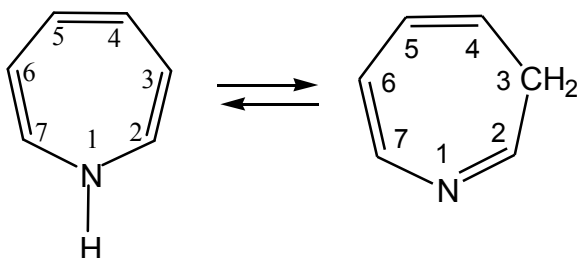
2. Оптимальная длина алкильной и ацильной цепочек равна 3.

3. Перемещение диметиламинного радикала из С-2 в С-3 (от дипразина к аминазину) приводит к снижению антигистаминной активности и усилению седативного действия.

4. Введение галогена в положение С-2 (Cl, CF<sub>3</sub>) приводит к усилению фармакологического действия, но одновременно и к усилению токсичности. Замена метильных групп на этильные и пропильного радикала на пропионильный приводит к изменению фармакологического действия (хлорпромазин – к хлорацизину изменение от нейролептического к антиаритмическому, коронарорасширяющему).

### **2.22. Производные дибензоазепина**

Азепин – семичленное гетероциклическое соединение с одним атомом азота и тремя двойными связями в кольце.



Азепины не обладают ароматическими свойствами, а имеют полиеновый характер циклогептатриена.

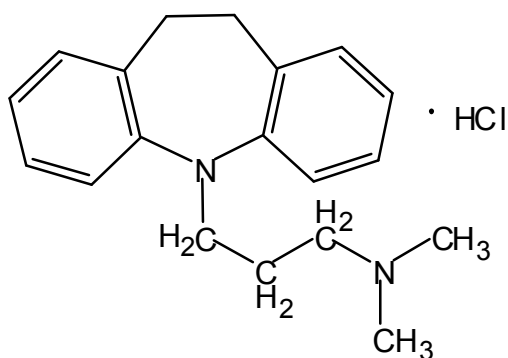
Незамещенный 1Н-изомер азепина нестабилен и легко перегруппировывается в 3Н-изомер за счет небольшого выигрыша в энергии делокализации  $\pi$ -электронов кольца (0,96 кДж/моль).

Производные азепина частично или полностью гидрированные, конденсированные с 2 бензольными ядрами (добензоазепины), используются в терапевтической практике как антидепрессанты (имизин) или как противосудорожное, противоэпилептическое средство (карбамазепин).

### Imipramine Hydrochloride\*\*

Имипрамина гидрохлорид

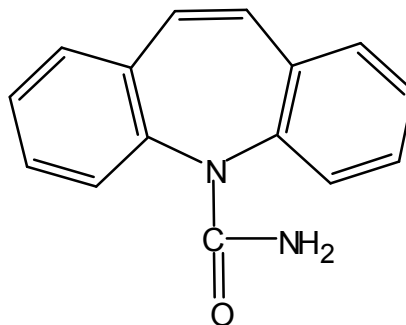
**Imizinum** Имизин



5-(3-Диметиламинопропил)-  
10,11-дигидро-5H-добензо  
[b,f]азепина гидрохлорид

### Carbamazepine\*\*

Карбамазепин Финлепсин



5-Карбоксамида-5H-добензо  
[b,f]азепин или  
5H - Добензо[b,f]азепин-5-  
карбоксамида

**Кислотно-основные свойства.** Имипрамин – обладает основными свойствами, обусловленными атомом азота в алифатической цепи и применяется в виде соли хлороводородной кислоты (моногоидрохлорид).

**Свойства.** Белые или с желтоватым оттенком (карбамазепин) кристаллические порошки.

Имипрамин легко растворим в воде, растворим в этаноле, не растворим в эфире и хлороформе. Карбамазепин не растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе.

**Подлинность.** 1. На третичный атом азота: а) имизин образует пикраты при взаимодействии с пикриновой кислотой, а карбамазепин с раствором аммония рейнеката  $[\text{NH}_4\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_6]$  – осадок розового цвета в виде призматических кристаллов;

б) с концентрированной азотной кислотой – различное окрашивание, например карбамазепин – оранжево-красное окрашивание. Имизин в этих условиях обнаруживает интенсивно-синее окрашивание, переходящее в грязно-зеленое, а затем в бурое.

2. При действии на имипрамина гидрохлорид раствора натрия гидроксида выделяется основание, а в фильтрате определяют хлорид ион с раствором серебра нитрата в среде азотной кислоты.

3. При нагревании имипрамина гидрохлорида с 30% раствором натрия гидроксида выделяется диметиламин, который обнаруживают по запаху селедочного рассола (гидраминное расщепление).

В аналогичных условиях карбамазепин выделяет аммиак, который определяют по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги.

4. При взаимодействии с концентрированными кислотами (например, хлорной кислотой) образуются продукты, обладающие желто-зеленой флуоресценцией.

5. Препараты имеют ароматические хромофоры, сопряженные друг с другом, в сопряжение вовлечена и свободная электронная пара атома азота, поэтому они поглощают в УФ-области спектра, и это свойство используют как для идентификации, так и для количественного определения. УФ-спектры 0,002% растворов имизина и карбамазепина в 0,01 моль/л растворе хлороводородной кислоты имеют максимумы поглощения при 251 нм и 286 нм соответственно.

6. Реакция отличия препаратов от производных фенотиазина. При взаимодействии производных дибензоазепинов со смесью 0,3% йодной кислоты и 1 моль/л раствора кислоты серной наблюдается зеленое окрашивание (фенотиазины дают растворы красного цвета).

**Количественное определение.** 1. УФ-спектрофотометрия при длине волны 286 нм (карбамазепин) и 251 нм (имизин).

2. Титрование в неводной среде – ацетон – в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – метиловый оранжевый в ацетоне, титрант – кислота хлорная.

3. Карбамазепин, содержащий карбамидную группу, определяют методом Кьельдаля.

**Хранение.** По списку Б, в сухом, защищенном от света месте, в банках темного стекла, закрытых пробками и залитых парафином.

**Форма выпуска.** Имипрамин – таблетки, покрытые оболочкой по 25 мг, 1,25% растворы в ампулах по 2 мл.

Карбамазепин – таблетки по 0,2 г.

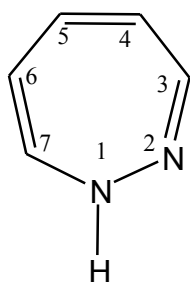
**Применение.** Имипрамин оказывает антидепрессивное (тимолептическое) и нормотимическое действия, поэтому его применяют для лечения депрессивных состояний.

Карбамазепин проявляет противосудорожную активность. Применяют при лечении эпилепсии, различных гиперкинезах, невралгии тройничного нерва.

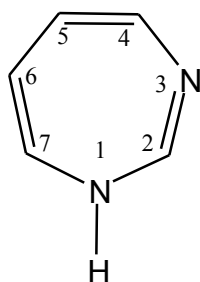
***Обращаться с осторожностью, как с фенотиазинами!***

### 2.23. Производные бензодиазепина и оксазина

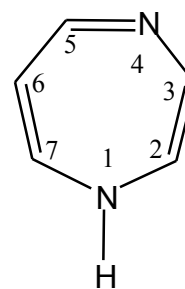
Диазепины – 7-членные гетероциклы с 2 атомами азота в кольце. В зависимости от их расположения в кольце, они подразделяются на 1,2-, 1,3- и 1,4-дiazепины.



**1,2-Диазепин**



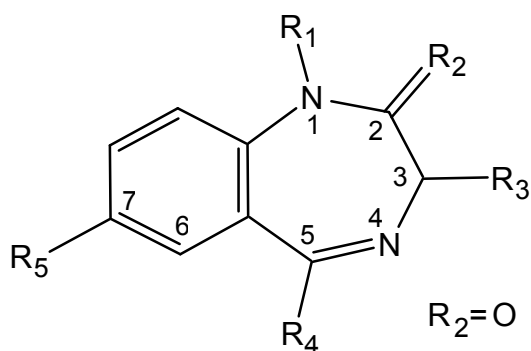
**1,3-Диазепин**



**1,4-Диазепин**

Фармакологической активностью обладают производные 1,4-дiazепина, конденсированные с бензольным кольцом – транквилизаторы.

*Общая формула препаратов бензо[f]-1,4-дiazепинового ряда*

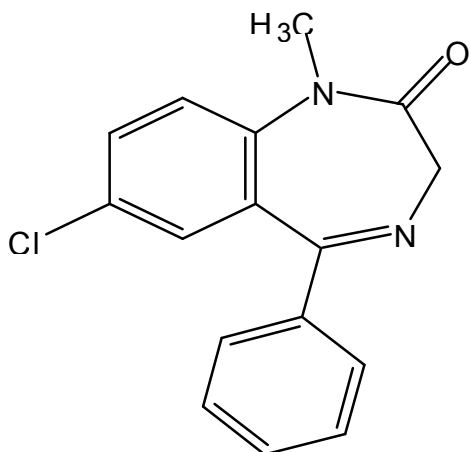


Основу химического названия по ИЮПАК составляют 2,3-дигидро-1H-бензо-[f]-1,4-дiazепин-2-он, перед которым перечисляют названия заместителей.



**Diazepam\*\* Sibazonum**  
Реланиум

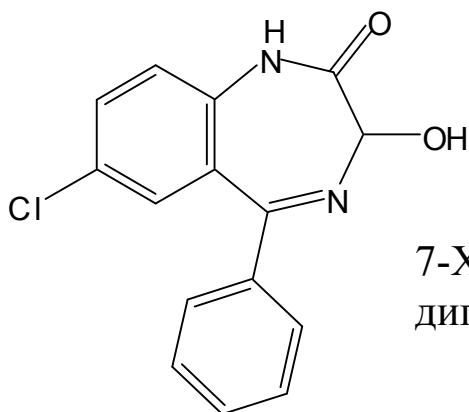
Диазепам Валиум Сибазон  
Седуксен



7-Хлор- 1,3-дигидро-1-метил-5-фенил- 2Н -бензо(f)- 1,4-диазепин- 2-он

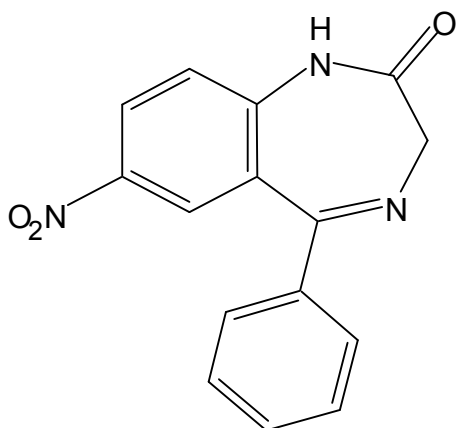
**Oxazepam\*\* Nozepamum**

Оксазепам Нозепам Тазепам



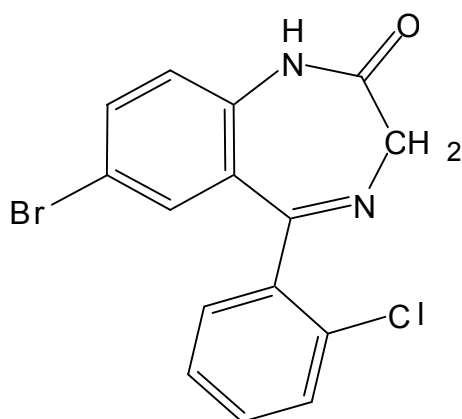
7-Хлор-3-гидрокси-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-бензо(f)-1,4- диазепин-2-он

**Nitrazepam\*\* Nitrazepamum** Нитразепам  
Неозепам Радедорм Эуноктин Могадон



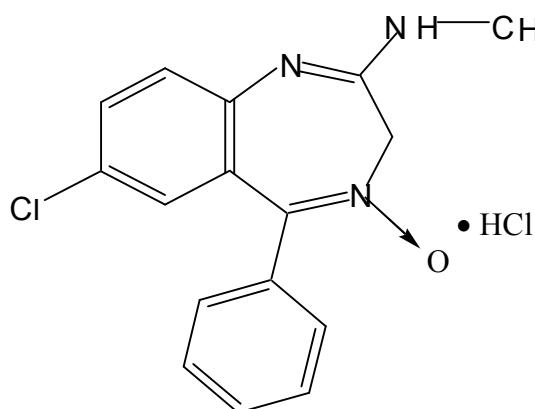
7-Нитро-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-бензо-[f]-1,4-диазепин-2-он

**Phenazepamum** Феназепам



7-Бром-5-(2-хлорфенил)- 1,3-дигидро- 2Н-бензо-[f]-1,4-дiazепин-2-он

**Chlordiazepoxide\*\*** Хлордiazепоксид  
Хлозепид Элениум



7-Хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-бензо-[f]-1,4-дiazепина-4-оксид

**Свойства.** Белые (феназепам) или со слегка желтоватым оттенком (дiazепам, оксазепам, хлордiazепоксид), или светло-желтые со слегка зеленоватым оттенком (нитразепам) кристаллические порошки. Основания практически не растворимы в воде, мало растворимы (или трудно растворимы) в спирте и гексане. В хлороформе diaзепам легко растворим, нитразепам и феназепам – умеренно растворимы, наиболее хорошо препараты растворимы в апротонных растворителях – ДМФА, ДМСО.

**Кислотно-основные свойства**

• 1,4-дiazепины и их дигидропроизводные – слабые основания. Хлозепид, имеющий в положении 2 метиламиногруппу, – более сильное основание и образует устойчивые соли с минеральными кислотами.

- наличие рядом с  $-C=O$  -  $N-H$  групп приводит к появлению слабо кислых свойств.

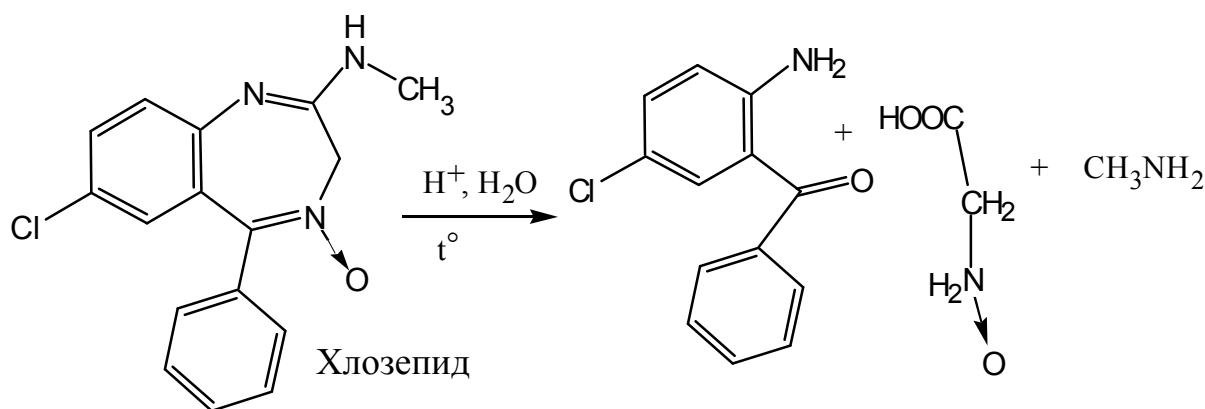
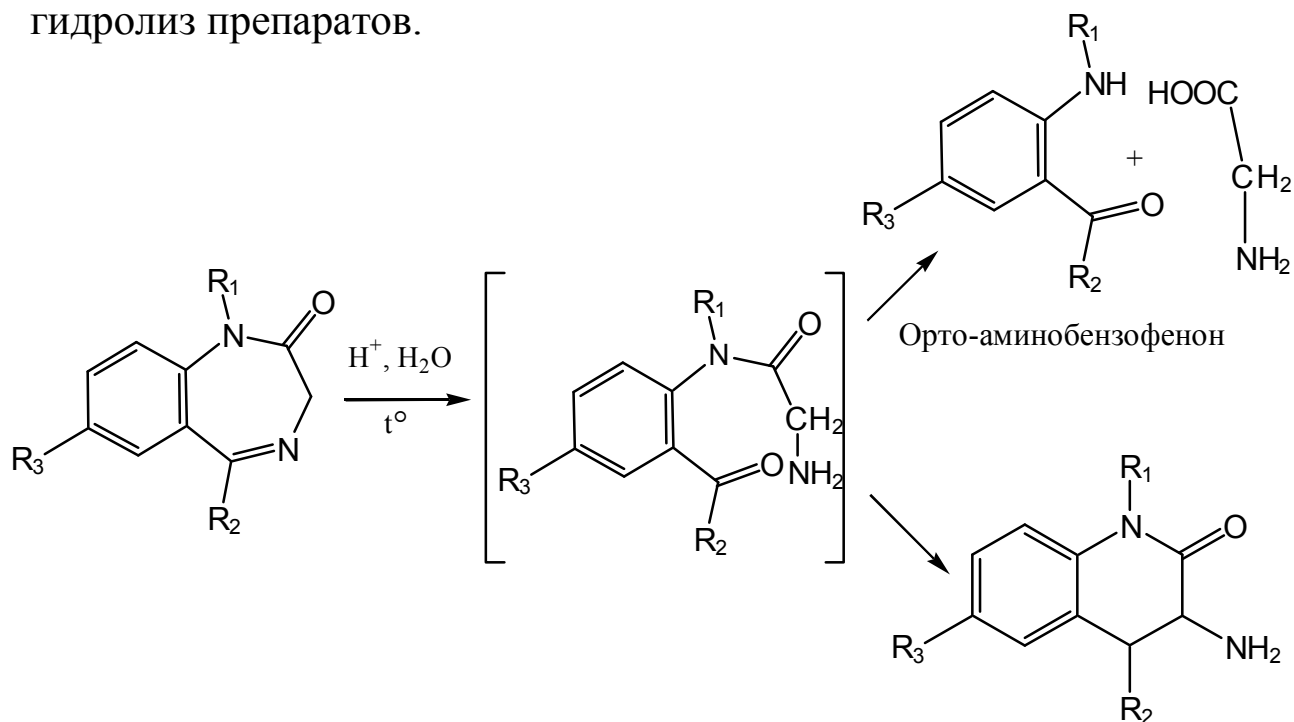
Диазепам проявляют слабо основные свойства.

Оксазепам, нитразепам, феназепам проявляют слабо-кислые и слабо-основные свойства, что можно использовать для количественного определения лекарственных средств в неводных средах.

**Подлинность.** 1. УФ-спектроскопия (2 ароматических кольца, сопряженных азометиновой связью).

2. Под действием спиртовых растворов сильных кислот препараты флуоресцируют в УФ-свете, что используют для идентификации и количественного определения.

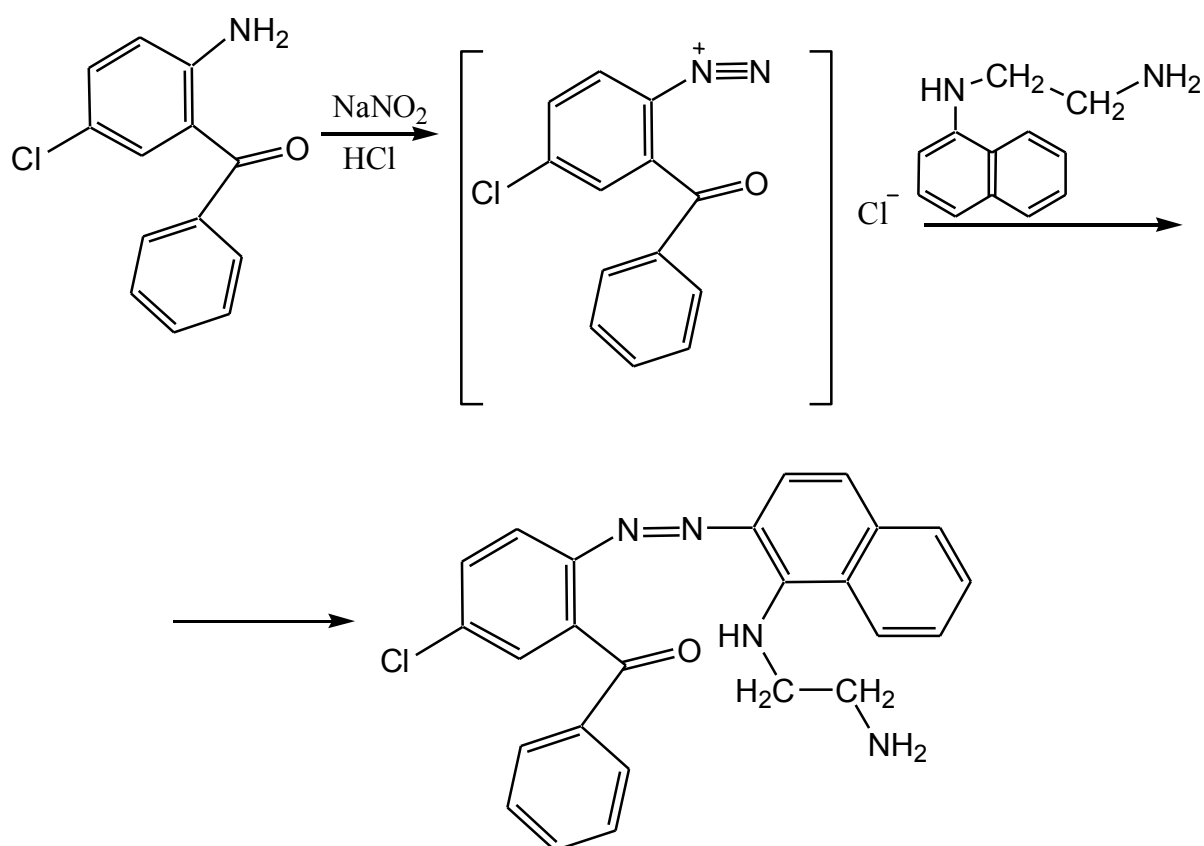
3. В водных растворах кислот при нагревании легко протекает гидролиз препаратов.



Продукты реакции, полученные в результате гидролиза, открывают с помощью известных аналитических реакций:

а) кетогруппу – реакцией с 2,4-динитрофенилгидразином по образованию гидразона красного цвета.

б) первичную ароматическую аминогруппу – реакцией диазотирования и азосочетания с  $\alpha$ -нафтилэтилендиамином образуется азокраситель, реакция лежит в основе ФЭК метода количественного определения препаратов бензодиазепинового ряда.

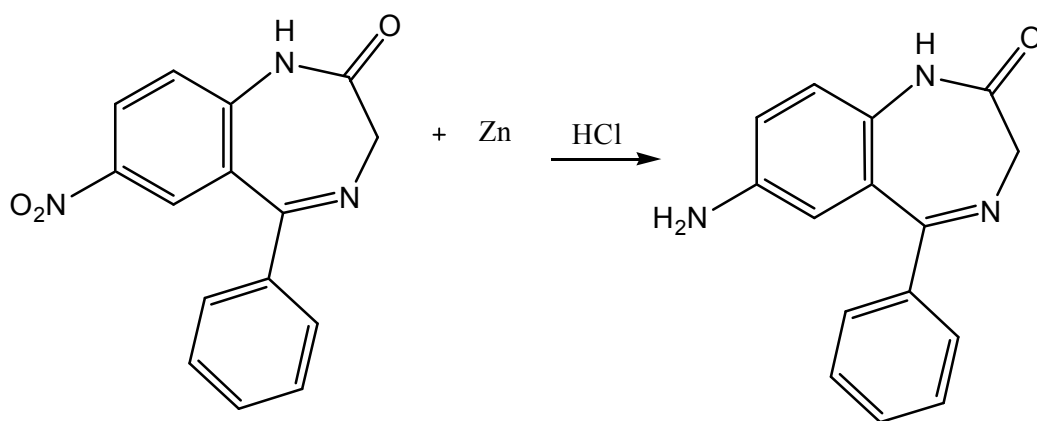


4. Общие осадительные реактивы на алкалоиды: Драгендорфа – K[BiI<sub>4</sub>], Бушарда – I<sub>2</sub> в KI, пикриновая кислота, соль Рейнеке – (NH<sub>4</sub>)[Cr(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NCS)<sub>4</sub>].

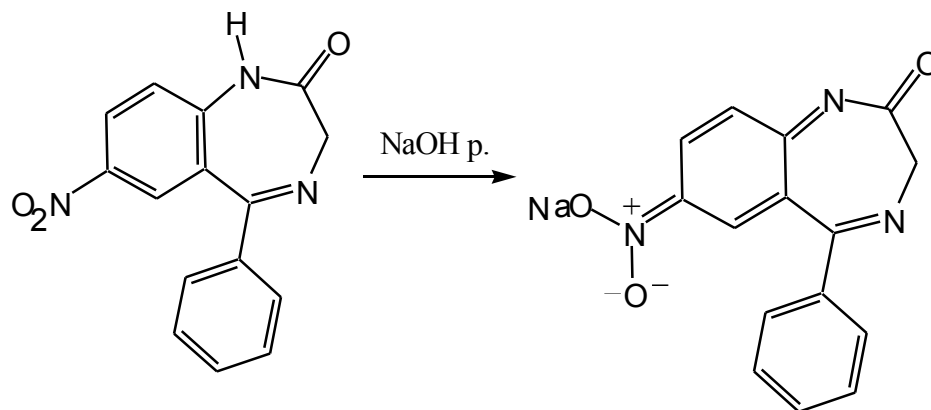
5. Ковалентно-связанный галоген:

- проба Бейльштейна – зеленое окрашивание пламени;
- сжигание в колбе с кислородом, поглощение натрия гидроксидом.

6. Нитрогруппа в нитразепаме: а) восстановление нитрогруппы до аминогруппы цинком в кислой среде и образование азокрасителя;



б) при прибавлении к этанольному раствору нитразепама раствора натрия гидроксида появляется желтое окрашивание вследствие образования раствора ацисоли.



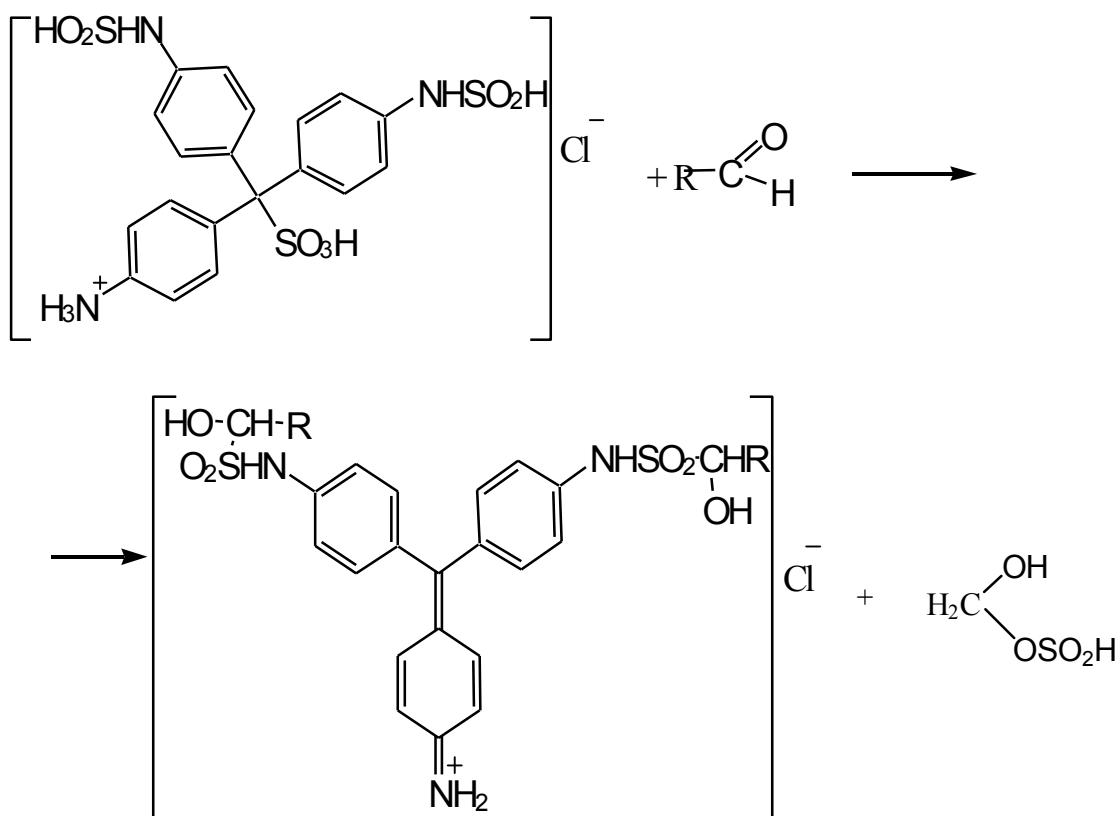
7. УФ-спектроскопия. В электронных спектрах препаратов бензодиазепинового ряда наблюдают 3 интенсивные полосы поглощения в областях 200-215 нм и 220-245 нм, что соответствует возбуждению ароматических хромофоров, а также в области 285-330 нм, относящейся к азометиновой связи, сопряженной с бензольным кольцом.

8. Хлордiazепоксид, в отличие от других препаратов, является солью хлороводородной кислоты, поэтому он дает реакцию на хлорид-ион.

9. При кипячении этанольного раствора diaзепам с нингидрином образуется светло-синее окрашивание, переходящее в оранжевое после добавления раствора меди сульфата.

10. При нагревании этанольного раствора оксазепам с фосфорной или серной кислотами выделяется формальдегид, открываемый реакцией с фуксинсернистой кислотой (фиолетовое

окрашивание) или с солью хромотроповой кислоты (красное окрашивание) (амидокарбинольная группа):



Фиолетовое окрашивание  
Хиноидной структуры

**Чистота.** Специфическими примесями препаратов бензодиазепинового ряда являются соответствующие аминобензофеноны, как исходные вещества при синтезе, так и продукты разложения. Их определяют с помощью ТСХ, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии и др.

**Количественное определение.** 1. Титрование в неводной среде: титрант – хлорная кислота. Индикатор – кристаллический фиолетовый или потенциометрия.

2. Спектрофотометрия в УФ- области для лекарственных форм.

3. ВЭЖХ.

**Хранение.** По списку Б, в сухом, защищенном от света месте.

(При неправильном хранении протекает гидролиз в кислой среде и дальнейшая дегградация молекул)

**Форма выпуска.** Хлордиазепоксид (первый представитель транквилизаторов бензодиазепинового ряда) – таблетки по 0,005 г.

Диазепам – таблетки по 0,001 и 0,002 г, и 0,5% ампульные растворы, для детей таблетки 0,005 г.

Нитразепам – таблетки по 0,005 г.

Оксазепам – таблетки по 0,01 г.

Феназепам – таблетки по 0,0005 г, 0,001 и 0,0025 г.

**Применение.** Все перечисленные препараты 1,4-бензодиазепинового ряда являются транквилизаторами. Они устраняют чувство страха, напряженности, беспокойства, тревоги (наиболее сильный транквилизатор – феназепам).

### *Корреляция между структурой и активностью 1,4-бензодиазепинов.*

1. Сравнение активности препаратов 1,4-бензодиазепин-2-онов с активностью хлордiazепоксиды показало, что его структура не оптимальная с точки зрения психотропных свойств.

2. Для препаратов, производных 1,3-дигидро-2Н-бензо-[f]-1,4-дiazепин-2-он:

а) электроноакцепторные заместители в положении 7 увеличивают психотропную активность препаратов; нитрогруппа приводит к появлению снотворного эффекта;

б) более активны транквилизаторы, у которых в положении 5 расположены арил и гетарил (например, пиридил, индолил) заместители;

в) введение галогена в орто-положение 5-арильного кольца повышает активность в 5-2 раза, а в мета- и пара-положения снижает активность;

г) связь N-O, как правило, снижает психотропную активность;

д) заместитель в положении 3 снижает активность: алкильный заместитель снижает психотропную активность, а ОН-группа снижает противосудорожную активность, но усиливает снотворное действие;

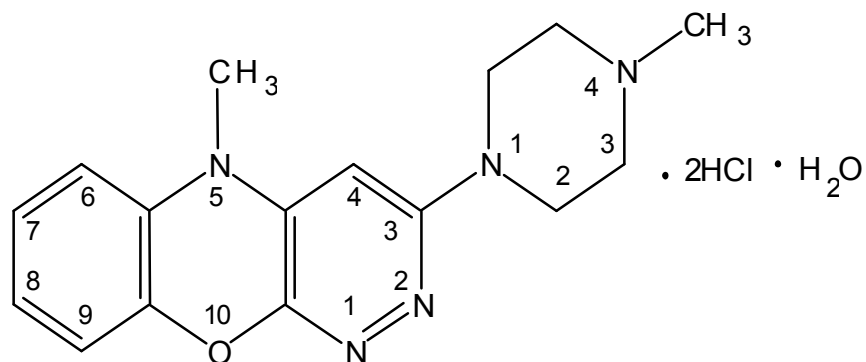
е) замещение у N-1 атома водорода на СН<sub>3</sub>-группу увеличивает активность, а более объемные заместители снижают активность, замещение на ацильную и карбаминовую группу дает пролонгированное действие;

ж) замена кислорода в оксогруппе (в положении 2) на серу или метиленовую группу снижает активность.

## Азафен – производное оксазина.

**Pipofezine Hydrochloride\*\* Pipofezinum Azaphenum**

Пипофезин Азафен Азаксазин Дизафен



5 – Метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-5Н-пиридазино [3,4,b] [1,4] бензоксазина дигидрохлорида моногидрат

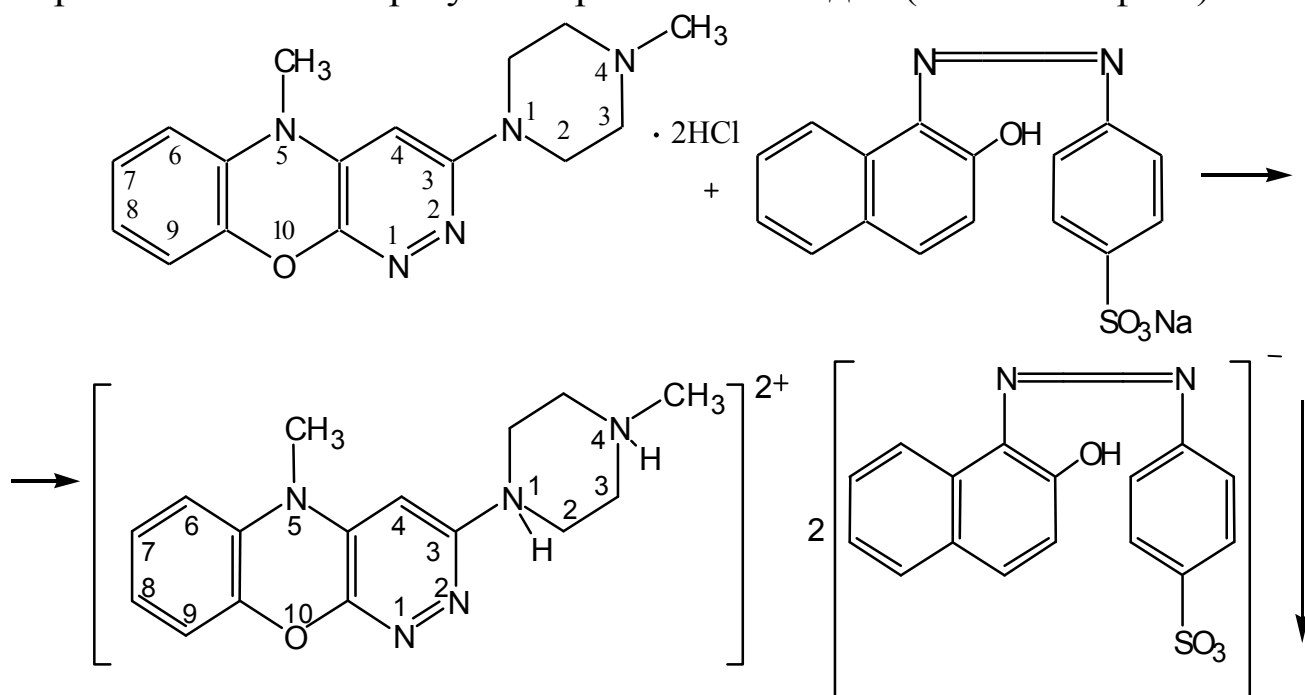
**Описание.** Кристаллический порошок желтовато-зеленоватого цвета, легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле, хлороформе.

**Подлинность.** 1. УФ-спектр азафена в 0,01 моль/л растворе хлороводородной кислоты имеет три максимума поглощения при длинах волн 244, 285 и 364 нм.

2. На хлорид ион с серебра нитратом в среде азотной кислоты.

3. На третичный атом азота – с лимонной кислотой в уксусном ангидриде появляется фиолетовое окрашивание (биполярный ион).

4. При добавлении к раствору азафена водного раствора тропеолина 00-2 образуется оранжевый осадок (катион азафена).





**Количественное определение.** 1. Кислотно-основное титрование в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Титрант – 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый.

2. УФ-спектрофотометрия водного раствора при длине волны 364 нм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора СО.

**Форма выпуска.** Таблетки по 0,025 г.

**Хранение.** По списку Б, в хорошо закупоренных банках, в сухом, защищенном от света месте.

**Применение.** Антидепрессивное средство. По фармакологическим свойствам близок к имипрамину, но не обладает холинолитической активностью. Тимолептическое действие сочетается с седативной активностью. Применяют при лечении различных депрессивных состояний.

*Меры предосторожности такие же, как при работе с фенотиазинами.*

## Литература

### Основная

1. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: учебное пособие / В.Г. Беликов – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 616 с.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. - М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
4. Государственная фармакопея РФ. – 12-е изд. - М., 2008.
5. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств: Ежегод. сб. – М.: РЛС, 2002. – Вып. 9. – 1504 с.
6. Методы анализа лекарств. / Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
7. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.

### Дополнительная

1. Блинникова, А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: учебное пособие / под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: Изд. ТПУ, 2001. – 92 с.
2. Дудко, В.В. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам / В.В. Дудко, Л.А. Тихонова. – Томск, 2001. – 160 с.
3. Краснов, Е.А. Современные хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе / Е.А. Краснов, А.А. Блинникова. – Томск, 2003. – 144 с.
4. Тихонова Л.А. Курс лекций по органической химии (часть 1). – Томск, 2006. – 329 с.

Учебное издание

**Краснов Ефим Авраамович  
Ермилова Елена Васильевна**

# **Курс лекций по фармацевтической химии**

## **Часть I**

### **Лекарственные средства гетероциклического ряда**

Учебное пособие

Редакционно-издательский отдел СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. 8(382-2) 51-57-08  
факс. 8(382-2) 51-53-15  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

---

Корректор И.А. Зеленская

---

Подписано в печать 06.05.2010 г.  
Формат 60x84  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.  
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 12,18  
Тираж 200 экз. Заказ №

---

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2